ZUR FRAGE EINER WIRKUNG DES PMS (PREGNANT MARES' SERUM GONADOTROPIN) UND HCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) AUF DIE MOTILITÄT DES KATZENUTERUS

FRANK SCHENKEL

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0006

Aus der Gynäkologischen und Ambulatorischen Tierklinik
der Universität München
Vorstand: Professor Dr. Walter Baier

ZUR FRAGE EINER WIKRUNG DES PMS (PREGNANT MARES' SERUM GONADOTROPIN) UND HCG (HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN) AUF DIE MOTILITÄT DES KATZENUTERUS

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung
der
veterinärmedizinischen Doktorwürde
der
Tierärztlichen Fakultät der Ludwig- Maximilians Universität
München

von
Frank Schenkel
aus
Wolfstein

München
1967

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärzlichen Fakultät
der Universität München

Dekan:	Professor Dr. A. Herrlich
Referent:	Professor Dr. Dr. h. c. Baier
Korreferent:	Univ.-Doz. Dr. M. Rüsse
Tag der Promotion:	28. Juli 1967

UNIV. LEIDEN WBL.

INHALT SVERZEICHNIS

Zur Frage einer Wirkung des PMS (pregnant mares' serum gonadotropin) und HCG (human chorionic gonadotropin) und HCG (human chorionic gonadotropin) auf die Motilität des Katzenuterus.

EINLEITUNG

Seite

I. LITERATUR 3

Geschichte der Erforschung des Choriongonadotropins 3

Bildungsstätte 5

Stoffwechsel 9

Chemische Daten 9

Darstellung und biologischer Nachweis 9

Heute bekannte Wirkung 11

II. MATERIAL UND METHODE 15

III. ERGEBNISSE 23

1. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums im Östrus 23

2. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums während der Gravidität 26

3. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums in der Geburt 35

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 41

V. ZUSAMMENFASSUNG 45

LITERATURVERZEICHNIS 47

LEBENSLAUF

EINLEITUNG

Das Vorkommen placentarer Gonadotropine ist seit ca. 60 Jahren bekannt. Choriongonadotropin, dessen Produktion zum ersten Mal von PHILIPP (1929) in die Placenta verlegt wurde, ist ein Hormon, das im gesunden Organismus nur während der Gravidität nachweisbar produziert wird. Die bisherigen Kenntnisse über Produktionsstätte und Biochemie wurden vornehmlich am Menschen gewonnen.

Trotz geringer Kenntnis über den Wirkungsmechanismus des Hormons im mütterlichen Organismus wird es in der Gynäkologie und in der Andrologie aufgrund seiner FSH und vorwiegend ICSH-Aktivität vielfach therapeutisch angewandt. Die follikelstimulierende und luteinisierende Wirkungskomponente des Choriongonadotropins wurden in der Hauptsache im Tierversuch nachgewiesen und überprüft.

Man nimmt weiter an, daß Choriongonadotropin Einfluß auf die Progesteron- und Östrogensynthese hat und damit die Entwicklung des Schwangerschaftsgelbkörpers unmittelbar beeinflußt.

Der Zusammenhang zwischen Östrogenen und Progesteron einerseits und der Motilität des Myometriums bzw. elektrophysiologischen Vorgänge an der Muskelzelle andererseits waren im Verlauf der letzten Jahrzehnte Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und wurden inzwischen vielfach bestätigt.

Aufgrund der oben beschriebenen Wechselbeziehung der Sexagene erhebt sich die Frage, inwieweit die Motilität des Myometriums durch Choriongonadotropin direkt beeinflußbar ist.

I. LITERATUR

Geschichte der Erforschung des Chorion gonadotropins

In seiner Arbeit über die innere Sektretion von Ovarium und Placenta und ihre Bedeutung für die Funktion der Milchdürse, wies HALBAN (1905) zum ersten Mal auf die innersekretorische Funktion der Placenta hin.

FELLNER stellte 1912/13 in der Placenta, den Eihäuten und den C. L. -haltigen Ovarien Stoffe fest, die nach subkutaner oder intramuskulärer Verabreichung ein Wachstum der Brustdrüsen, Vergrößerungen des Uterus, Brunst- bzw. Graviditätserscheinungen an der Schleimhaut des Uterus und der Vagina hervorrufen konnten. Alkoholätherextrakte aus menschlicher Placenta bewirkten bei ingraviden Tieren in der Hauptsache Veränderungen am Uterus und der Vagina, die mit Veränderungen in der Gravidität vollkommen identisch waren. Mit I ccm Alkoholätherextrakt aus menschlicher Placenta (entspricht nach FELLNER etwa I/60 der Placenta), ließen sich im in-vitro Versuch am überlebenden Meerschweinchenuterus kräftige, langandauernde Kontraktionen herbeiführen.

Zur gleichen Zeit beobachtete ASCHNER, daß winzige Placentareste im Uterus Blutungen hervorrufen können und sah darin einen Hinweis für die innersekretorische Wirkung der Placenta. Durch subkutane Injektionen von Placentaextrakt, dessen Herstellung nicht näher definiert ist, konnte er Hyperämie und manchmal auch Haemorrhagien des Uterus, Hyperämie der Ovarien und eine große Zahl von Follikeln erzeugen. Corpus luteum-Zysten bei Chorionepitheloim führte er auf das innere Sekret der "gewucherten Placentaelemente" zurück.

ASCHNER stellte zum ersten Mal Therapievorschläge zur Diskussion. Menschliche Placentapräparate sollen bei Amenorrhoe, Sterilität, klimakterischen, und Kastrationsbeschwerden Anwendung finden.

1919 injezierte HIROSE weiblichen Kaninchen Emulsionen menschlicher Placenten, die aus verschiedenen Schwangerschaftsmonaten stammten. Dabei stellte er fest, daß eine Placentaemulsion aus dem zweiten bis dritten, höchstens aus dem vierten Schwangerschaftsmonat in den Ovarien behandelter Kaninchen Corpora lutea erzeugen konnten, während dieselbe Reaktion durch Placentaemulsionen aus späteren Schwangerschaftsmonaten ausblieb. Die Uteri wiesen brunstähnliche Veränderungen auf, was aber schon früher durch ASCHNER, FELLNER, HALBAN, HERMANN, SCHRÖDER u. a. bekannt war.

In seinen Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blut gravider und nichtgravider Frauen betonte FELS (1926), daß dieses Hormon bzw. ein mit diesem Hormon identischer Stoff vermehrt gebildet wird, je weiter die Schwangerschaft vorwärtsschreitet.

Er wies nach, daß weder das Corpus luteum, noch die Ovarialrinde in der Spätgravidität vermehrt Hormonmengen produziert. Es blieb also nur noch die Placenta übrig, die "nicht nur wie man früher annahm - Resorptionsstätte - sondern auch Bildungsstätte ist". Versuche durch Implantation von Amnion- Chorion- und Nabelschnurstücken eine brunstauslösende Wirkung zu erzeugen, verliefen negativ. Einzig follikelstimulierend und östrusauslösend war das spezifische Parenchym der Placenta, die Zotten. Diese Tatsache festigte weiter den Gedanken einer Hormonproduktion in der Placenta.

Als erstes konnten dann ASCHHEIM und ZONDEK (1927/28) im Blut und Harn schwangerer Frauen einen gonadotropen Wirkstoff feststellen, den sie zunächst als Ausscheidungsprodukt des Gonadotropins des Hypophysenvorderlappens ansprachen. Sie wiesen im Harn 10.000 M.E. und mehr Ovarialhormon und "Hypophysenvorderlappenhormon" nach. An Stelle von Extraktverfahren konnte der Nachweis der Hormone durch direkte Injektion von Harn gravider Frauen an kastrierten bzw. infantilen Tieren geführt werden. ASCHHEIM und ZONDEK nahmen an, daß die Prolane, wie sie die Hormone nannten, im Hypophysenvorderlappen gebildet und in der Placenta gespeichert würden.

Die Beobachtungen HIROSES (1919) griffen 1928 MURAT und ADACHI wieder auf und untersuchten menschliche Placenten aus den zweiten bzw. dritten Schwangerschaftsmonaten, außerdem Extrakte aus der Blasenmole und dem Chorionepitheliom. Die Injektionen solcher Extrakte hatten bei den Versuchstieren die Bildung von Corpora lutea zur Folge, was die gonadotrope Wirkung der Extrakte bewies. Die Autoren resümieren: "Die wirksame Substanz, die in den Extrakten bzw. Emulsionen enthalten ist, stammt aus den Zottenepithelien einschließlich ihrer Vorstufen oder ihren Abkömmlingen und stellt wahrscheinlich das eine der Inkrete der Zellen dar". Kurze Zeit später konnte PHILIPP den Beweis für die placentare Herkunft dieser Hormone erbringen. Durch Untersuchungen an der Blasenmole (1929) wurde die Hormonproduktion der Placenta erwiesen. Die Blase wurde teils eröffnet, teils uneröffnet sechs immaturen Mäusen implantiert und außerdem der Inhalt der Blase weiteren sechs Mäusen injeziert. Alle infantilen Tiere zeigten im Vaginal-Abstrich das Schollenstadium, die Uteri waren geschwollen und an den stark vergrößerten Ovarien waren Blutpunkte zu erkennen. Die gleiche Wirkung hatte der Urin dieser Patienten vor der Entbindung und bis 18 Tage nach der Entfernung der Mole, wenn auch am 9. Tag die Reaktion deutlich nachließ.

Die Implantation der aus Embryoblast und Trophoblast bestehenden Keimblase und ihr Inhalt hatten den gleichen Effekt wie eine Hypophysenvorderlappen-Implantation. Die Untersuchung menschlicher Embryonen aus dem 2. und Feten aus dem 3. und 4. Monat der Gravidität ergaben, daß die Chorionzotten, infantilen Mäusen implantiert, eine deutliche Hypophysenvorderlappenreaktion ergaben (1930 a, b.). Es besaßen aber nicht nur die Chorionzotten diese Wirkung, sondern auch das Fruchtwasser.

Im gleichen Jahr konnte PHILIPP (1930 a, c) seine Hypothese beweisen, daß die Hypophyse schwangerer Frauen keine gonadotropen Hormone produziert. 99 Implantationen menschlicher Hypophysen ergaben den eindeutig negativen Effekt am Versuchstier. Erst etwa drei Wochen post partum bzw. post abortum erlangt die Hypophyse ihre hormonproduzierende Fähigkeit wieder.

Ist eine Schwangerschaft gestört und verringert sich der Hormongehalt der Placenta, so verschwindet das Hormon zuerst aus der Decidua, dann auch aus der Placenta und später noch aus dem Harn. Würde die Placenta ihr Hormon aus der Hypophyse, also auf dem Blutwege erhalten, so müßte auch die Decidua stets große Hormonmengen enthalten.

Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, daß das Choriongonadotropin nicht von der Hypophyse stammen kann (PHILIPP und HUBER 1936). Auch die Transplantation von menschlichen Placenten in die vordere Augenkammer von Kaninchen zeigte den gleichen Effekt. Choriale Epithelzellen der Placenta sind nicht nur mehrere Tage lebend geblieben, sie zeigten sogar Wucherungstendenz. Gleichzeitig konnte bei diesen Versuchstieren der positive Ausfall der ASCHHEIM-ZONDEK-Reaktion nachgewiesen werde , was auf die chorialen Zellen der in die Augenkammer transplantierten Placenta zurückgeführt werden muß (KIDO 1937, GURCHOT et al 1947, STEWARD 1951 u. a.).

Bildungsstätte

Gonadotropine werden beim Menschen erst nachweisbar, wenn sich das Ei am 9. bis 10. Tag nach der Befruchtung implantiert (PHILIPP). Untersuchungen von ABDERHALDEN sprechen dafür, daß in der Zeit zwischen dem 4. und dem 8. Tag nach Ausbleiben der Menstruation die Produktion im Trophoblast beginnt.

Im allgemeinen wird angenommen, daß HCG in der Langhans-Zellschicht gebildet wird.

Der Trophoblast eines 7 1/2 Tage alten Keimlings setzt sich zusammen aus er-

ner äußeren Schicht, dem Synzytium und einer inneren Schicht dem Zytotrophoblast = Langhans-Zellschicht. Vor der 10. Schwangerschaftswoche gehen einzelne, nach der 17. - 18. Woche jedoch die Mehrzahl der Langhans-Zellen im Synzytium auf. Bis zum Ende der Schwangerschaft sind die Zellen, wenn auch in geringer Zahl, in und unter dem Synzitium nachweisbar (WISLOCKI et al. 1948, BERTOLONI 1964).

In den Gewebekulturen konnte die Gonadotropinbildung der Langhans-Zellen nachgewiesen werden. Der Befund wird dadurch gefestigt, daß mit der Abnahme des Chorionhormons das Schwinden der Langhans-Zellen einhergeht.

Im in-vitro Versuch bestehen trotzdem Schwierigkeiten, weil die gezüchteten Zellen nicht ganz dem Langhans-Zellentyp entsprechen. Die gezüchteten Zellen des Trophoblastes stehen morphologisch den Zellinseln näher als den Langhans-Zellen der Chorionzotten.

Durch Differentialzentrifugieren wurde in den Kernfraktionen größere Mengen Choriongonadotropin gefunden, so daß der Zytotrophoblast auch außerhalb der Langhans-Zellgebiete als Gonadotropinbildner in Frage kommt (SIEGBERT und STARK, 1954).

CATCHPOLE und LYON (1934) waren die ersten, welche auf die placentare Herkunft der Gonadotropine im Serum trächtiger Stuten hinwiesen. Neben der Langhans-Zellschicht stehen heute besonders Strukturen des Endometriums als Bildungsstätte zur Diskussion: Die sogenannten "Schleimhautkrater" (SCHAUDER 1912) oder "endometrial cups" (COLE und GOSS, 1943). Diese Krater bilden sich nur dort aus, wo das Endometrium dem Chorion anliegt und wo sich die Allantoisgefäße über das Allantochorion ausbreiten. Man nimmt an, daß aus den Allantoisgefäßen Substanzen diffundieren, welche günstig auf die Entwicklung der Krater wirken.

Die Annahme, daß die Schleimhautkrater Bildungsstätte des PMS sind, wird durch folgende Tatsachen bestätigt:

1. Die Entstehung der Krater fällt zeitlich mit dem Erscheinen des 'pregnant mares' serum gonadotropin = PMS im Blut zusammen.
2. Die Krater im frühen Entwicklungsstadium enthalten mehr PMS als das Blut.
3. In der Uterusschleimhaut ist nur im Gebiet der Krater PMS nachweisbar. 1 mg Endometrium enthält 300 I. E. PMS (LEUTHARDT, ABDERHALDEN).

Spezialfärbungen für Glykoproteide lassen erkennen, daß die Schleimhautepithelzellen des Kratergebietes die Produzenten von PMS sind.

Die Schleimhautkrater sind zunächst als endokrine Drüse tätig. Zu diesem Zeitpunkt enthält das Blut 200 mal mehr PMS als die Krater. Die Drüse sondert ihren Wirkstoff in das Blut ab. Später werden die Krater auch exokrine Drüsen und geben ihr Sekret in das Lumen der uterinen Drüse ab. Es wird dann in den Spaltraum zwischen Chorion und Endometrium entleert (CLEGG, BODA und COLE, 1954).

Stoffwechsel

Der Zeitpunkt, wann HCG zuerst im Harn und Blut auftritt, ist nicht sicher. Nach PHILIPP (1955) ist das Gonadotropin zum ersten Mal mit der Implantation des befruchteten Eies nachweisbar. Andere Autoren geben die Zeit vom 4. Tag vor und 8. Tag nach Ausbleiben der Menstruation an. Das Maximum der Ausscheidung liegt zwischen der 8. und 12. Woche post menstruationem. Die ausgeschiedene Menge wird in dieser Zeit zwischen 30.000 und 100.000 R.E./d angegeben. Bei Zwillingsschwangerschaft liegen die Werte höher. Das gleiche gilt für pathologische Fälle, wie z.B. beim Chorionepitheliom (SIEGMUND, 1932, HOBSON 1959). Nach der 10. Woche beginnt der Hormongehalt des Blutes und Harnes wieder abzunehmen. In den letzten 200 Tagen sind nur noch 5.000 bis 10.000 R.E./d nachweisbar und nach der Geburt fällt der Hormongehalt auf Null ab.

Innerhalb eines Tages fanden LORAINE und GADDUM, SMITH und Mitarbeiter und LYON und Mitarbeiter, durch den Harn ausgeschiedene Mengen, die zwischen 20.000 und 40.000 I.E. lagen. Vom 100. Tag der Gravidität an bis zum Graviditätsende lagen die We rte um 7.400 I.E./d und überstiegen die Grenze von 10.000 I.E./d nicht.

BRUNNER hält das HCG, welches im mütterlichen Blut kreist, für einen besseren Anhaltspunkt der Gonadotropinverhältnisse im Körper. Da Gonadotropine nicht ausschließlich durch den Harn ausgeschieden werden, mißt er mit fortschreitender Gravidität dem Hormongehalt im Blut eine größere Bedeutung bei. Im ersten Drittel der Schwangerschaft findet man bei einer Frau einen durchschnittlichen Gonadotropingehalt von 15.000 I.E./l Serum (H. HINGLAIS und M. HINGLAIS). Im 2. Monat der Gravidität sind maximal 90.000 bis 120.000 I.E. nachweisbar (vergl. VOSS 1954). Am 62. Tag nach der letzten Menstruation wurden die höchsten Werte mit 120.000 I.E./l Serum angegeben (HASKINS und SHER-

MAN). Dann erfolgt ein rascher Abfall unter 10.000 I.E./l, um dann bis zum Graviditätsende wieder über 30.000 I.E./l anzusteigen.

Durch seine Untersuchungen und Berechnungen konnte SALVATIERRA absolute Werte für das produzierte HCG angeben. Danach werden in den letzten Schwangerschaftsmonaten über 500.000 I.E. produziert. Diese Menge wird im ersten Drittel der Gravidität beträchtlich überschritten, während im zweiten Drittel die Hormonproduktion unregelmäßig und geringer ist.

Die Ausscheidung des HCG durch die Niere ist konstant. Ihre Schwankungen entsprechen nur geringgradig den Diureseveränderungen. Sie sind vor allem durch den Auf und Abbau des HCG bedingt, der die Höhe des Blutspiegels bestimmt und sich rasch ändern kann (SALVATIERRA 1954). Die Clearence schwankt um 0,38 ml/Min. (GASTINEAU und Mitarb.) bzw. zwischen 0,48 und 0,59 ml/Min. (SALVATIERRA). Die renale Clearance von HCG bleibt im Verlaufe der Schwangerschaft unverändert (LORAINE und MATTHEW, 1953). Für exogenes HCG liegen die Ausscheidungsquoten höher (BRANDBURY und BROWN, 1950). Intravenös zugeführtes HCG wird sehr schnell aus dem Blut eliminiert (LEACH, et al. 1954). Schon nach einer Stunde sind nur noch 50 % der injezierten Menge nachweisbar. Ungefähr 10 % werden mit dem Harn ausgeschieden (AMMON und DIRSCHERL u.a.).

Nur etwa 6 - 7 % des im Blut kreisenden HCG geht in den Harn über. Über die Verstoffwechselung dieses Hormons besteht keine Klarheit. Man weiß nicht, ob das HCG inaktiviert, zerstört oder an Gewebe gebunden wird. KONSULOFF (1933/34) stellte fest, daß Chorion gonadotropin beim Menschen durch die Milch ausgeschieden wird. In der Kolostralmilch der Kuh dagegen fehlt HCG, was mit der frühzeitigen Produktionseinstellung extrahypophysärer Gonadotropine vor der Geburt in Zusammenhang gebracht wird.

PMS erscheint zwischen dem 37. und 43. Tag der Trächtigkeit im Blut der Stute. Es erreicht sein Maximum von 100.000 I.E./l Serum um den 80. Tag und nimmt ab dem 100. Tag der Gravidität rasch ab. Etwa ab dem 175. Tag sind nur noch wenige Einheiten nachweisbar (LEUTHARDT).

PMS tritt aus dem Blut nicht in den Harn über (LEUTHARDT). Die Ursachen dafür sind nicht bekannt (AMMON und DIRSCHERL 1960, BERSIN 1959, u.a.).

Führt man Hunden, Affen und Ratten parenteral PMS zu, so ist es noch mehrere Tage im Blut nachweisbar (LEUTHARDT). Es ist nach 24 Stunden noch zu 50 % aktiv und kann nach 8 bis 10 Tagen im Blut noch nachgewiesen werden (BERSIN 1959).

Chemische Daten

Das Choriongonadotropin ist ein Glykoproteid. Es enthält 10-12 % Galaktose und 5-6 % Hexosamin. Der isoelektrische Punkt liegt bei P_H 3,25. Das Verhältnis von Galaktose: Hexosamin beträgt 2:1, es ist etwa doppelt so hoch wie bei FSH und ICSH des Hypophysenvorderlappens. Das Molekulargewicht wurde mit 60.000 - 80.000 (LEUTHARDT, ABDERHALDEN, LABHART), 100.000 (GURIN und Mitarb. 1940) und 120.000 (OBDEBLAD 1955) angegeben. BOURRILLON, GOT und Mitarbeiter fanden beim chemisch "reinen" HCG ein Molekulargewicht von 30.000 und den isoelektrischen Punkt bei P_H 2,85.

Das Hormon ist in Wasser, verdünnten Salzlösungen, verdünntem Alkohol, in wäßrigem Aceton sowie in Glycerin und Äthylalkohol löslich. Durch Erhitzen in wäßrigen Lösungen wird es schnell inaktiviert, während Trockenpräparate ein Erhitzen über 100° C vertragen. HCG wird durch Trypsin und Chymotrypsin rasch und durch Ptyalin langsam inaktiviert (ABRAMOWITZ und HISAW, 1939). Röntgenstrahlen zerstören die Aktivität (HOCHMAN et al. 1947). Dagegen ist das Hormon in Blutkonserven gut haltbar (VOLLMAR und STOLL, 1952). Das Molekulargewicht des PMS wird mit 30.000 angegeben (LI und Mitarb., 1940, BOURRILLON und GOT 1960). Rechnerisch ergab sich ein Molekulargewicht von 28.000 in Wasser und 68.500 in 0,1 mol. Natriumchloridlösung.

Aus dem PMS konnte 16,9 % Galaktose und 8,4 % Hexosamin isoliert werden. Dies entspricht wie beim HCG einem Verhältnis von 2:1 (RIMINGTON und ROWLANDS, 1941). Der isoelektrische Punkt liegt bei P_H 2,6 bis 2,65.

Die Wirksamkeit des PMS wird durch HNO_3 oder Formaldehyd, durch proteolytische Fermente sowie Carbohydrasen zerstört. Cystein oder Cyanit führen ebenfalls zur Inaktivierung. Da es außerdem durch Acetylierung inaktiviert wird, schließt man, daß die freien Aminogruppen für seine Aktivität von Bedeutung sind.

Darstellung und biologischer Nachweis

Das Choriongonadotropin wird aus dem Harn schwangerer Frauen gewonnen und zwar im Zeitraum der maximalen Ausscheidung des Hormons zwischen dem 50. und 90. Tag der Gravidität. Zuerst wurde das Hormon durch Alkoholfällung gewonnen (ZONDEK, SCHEIBLER und KRABBE, 1933). Die Methode verlor später, nach Einführung verschiedener Adsorptionsmethoden an Bedeutung. Vor allem spielt heute die Adsorption an Permutit (KATZMANN und Mitarb., 1943) eine große Rolle. Das Adsorbat wird nacheinander gewaschen mit Wasser, 70%igem

Äthanol + 10 %igem Ammoniumacetat und dann eluiert mit 38%igem Athanol + 10%-igem Ammoniumacetat. Die Wiedergewinnung aus dem Eluat erfolgt durch Erhöhung der Äthanolkonzentration. Dabei konnte ein Präparat gewonnen werden, das sich elektrophoretisch einheitlich verhielt und eine Aktivität von 6.000 bis 8.000 I.E. mg besaß. Die kristalline Darstellung des Hormons gelang CLAESSON et al., 1948. Durch Kombination von Alkoholfällung und Adsorption an Permutit erhielt MORRIS (1955) Chargen mit einer Aktivität von 12.000 I.E./mg.

Hinsichtlich der biologischen Aktivität der gewonnenen Präparate war man lange Zeit verschiedener Meinung (Zusammenfassende Literatur bei VOSS). Erst durch die Untersuchungen von BOURRILLON und Mitarb. (1956) und GOT und BOURRILLON (1960 a, b, c) konnte Klarheit geschaffen werden. Sie führten bei ihren Darstellungsversuchen zusätzlich zur Adsorption an Benzeosäure und Permutit die Adsorption an Kaolin ein und gelangten so zu einem weitgehend chemisch "reinen" HCG. Das Präparat besaß eine Aktivität von 12.000 I.E./mg mit vorwiegender ICSH-Wirkung.

Die Methode der quantitativen Bestimmung des Choriongonadotropins entsprechen denjenigen des Luteinisierungshormons. Diese Verfahren sind: Die Ovargewichtsmethode bei infantilen Ratten (FEVOLD 1939, SEALEY und SONDERN 1940), die Zunahme des Samenblasengewichtes der infantilen (WATTS et al., 1943, LORAINE et al.), hypophysektomierten Ratte (DICZFALUSY et al. 1950), der Nachweis der Regeneration von interstitiellem Gewebe, der Ovarien bei hypophysenlosen Ratten (SIMPSON et al., 1942) und das Prostatagewichtsverfahren (GREEP et al., VAN DYKE und CHOW). Außerdem wird zur quantitativen Hormonbestimmung die hemmende Wirkung des HCG auf die Caseinspaltung durch Chymotrypsin herangezogen (BEARD 1957). Neben diesen relativ umständlichen und schwierigen Verfahren sind Methoden entwickelt worden, durch welche sich die Mengen der gonadotropen Hormone annähernd bestimmen läßt (ASCHHEIM-ZONDEK-Reaktion, Ovulationstest nach FRIEDMAN, Hyperämie- oder 24-Stunden-Test nach ZONDEK, verschiedene Kröten- und Froschteste, Spermienausschüttung beim Regenwurm nach HASENBEIN (1959) und immunologische Testmethoden nach RICHTER und ARNOLD).

COLE und GOSS (1943) stellten aus dem Serum trächtiger Stuten bei verschiedenem P_H eine fraktionierte Fällung mit Aceton her. Die Präparate besaßen eine Aktivität von 1.000 - 7.000 I.E./mg. Mit einer anderen Methode konnten RIMINGTON und ROWLANDS eine Aktivität von 12.500 I.E./mg herstellen. Das Präparat verhielt sich elektrophoretisch einheitlich. Durch Einschalten einer präparativen Elektrophorese gelangten LI und Mitarb. (1940) zu einer Fraktion von 30.000 I.E./mg. Schließlich gelang es LEGAULAT, DEMARE et al. durch Kom-

bination von Fällungs- und Chromatographieverfahren eine Aktivität von 16.000 I.E./ mg zu erreichen.

Die starken Schwankungen der Aktivität bei den einzelnen Darstellungen lassen vermuten, daß die endgültige Isolierung des PMS noch nicht gelungen ist. Bei der Darstellung des Hormons aus dem Serum ergeben sich zwei Schwierigkeiten:

1. Durch die Abtrennung vom Serumkörper
2. Durch die Abtrennung vom Trägerprotein (RIMINGTON und ROWLANDS, 1941).

Die gonadotrope Wirkung ist mit der α_2-Globulinfraktion verknüpft (BOURRILLON und GOT, 1957, BOURRILLON und Mitarbeiter, 1958).

Zur quantitativen Bestimmung des PMS werden die gleichen Verfahren angewandt wie beim Follikelreifungshormon.

EVANS und Mitarb. (1939) bestimmen als eine Ratten-Einheit die kleinste Dosis, die bei hypophysektomierten Rattenweibchen das Auftreten normaler Follikel verursacht. Bei männlichen Ratten ist die Gewichtszunahme der Hoden proportional der zugeführten Hormonmenge (GREEP und Mitarb.). Zunahme des Uterusgewichtes und Erzeugung von Östrus bei infantilen Tieren (WITSCHI 1940) können nur zur qualitativen Beurteilung herangezogen werden.

Die heute bekannte Wirkung

Das Choriongonadotropin besitzt vorwiegend ICSH-Wirkung. Die Untersuchungen, durchgeführt an Ratten, beweisen die Stimulierung der interstitiellen Zellen der Keimdrüsen. Es kommt zur Follikelreifung, Ovulation und Bildung von Corpora lutea. Die Zunahme des Eierstockgewichtes ist auch bei hohen Dosen von HCG gering.

Bei hypophysektomierten Rattenmännchen werden in erster Linie die Leydigzellen im Hoden stimuliert und als Folge davon die Entwicklung der sekundären Geschlechtsmerkmale, Geschlechtsdrüsen und die Erhaltung des spermatogenen Gewebes günstig beeinflußt.

Das Kernvolumen der Leydigzellen, das nach Hypophysektomie um 50 % abnimmt, wird durch HCG restituiert und gleichzeitig die Androgenproduktion angeregt.

Beim nicht hypophysektomierten Versuchstier wirkt sich der Synergismus von HCG mit dem endogenen hypophysären Gonadotropin aus. Es kommt zu einer starken Follikelreifung und -entwicklung und Bildung von Corpora lutea. Beim Männchen werden alle Zellelemente des Hodens stimuliert. Eine Ausnahme macht das Meerschweinchen, das wie die hypophysektomierten Tiere reagiert.

Bei infantilen Nagern ruft das HCG vorzeitige Geschlechtsreife hervor. Eine ähnliche Wirkung konnte beim Menschen nicht beobachtet werden. HCG soll die Erhaltung der Corpora lutea periodica verursachen, so daß eine Verzögerung der Mens um 2-3 Wochen eintreten kann. Die Zunahme der Pregnandiolausscheidung im Harn zeigt, daß unter Choriongonadotropineinwirkung vermehrt Gelbkörperhormon gebildet wird, das C. 1. also im funktionstüchtigen Zustand bleibt (BROWNE und VENNING, 1938). Eine Dosis von 5.000 - 10.000 I.E. soll in dieser Hinsicht wirksam sein, aber nur, wenn die Behandlung rechtzeitig vor Beginn der Rückbildung der Corpora lutea begonnen wird. Mit 10.000 - 20.000 I.E. HCG täglich wird bei Frauen eine Pseudogravidität ausgelöst (BRADBURY et al. 1950). Die Wirkung des PMS wurde mit einem vorwiegend follikelstimulierenden Effekt angegeben, während DÖRNER und HOHLWEG (1961) eine vorwiegende ICSH-Aktivität postulieren.

Nach neueren Untersuchungen haben FSH und ICSH einen sich gegenseitig potenzierenden Effekt auf das Ovargewicht infantiler Rattenweibchen. Es wurde bewiesen, daß PMS und FSH einen stärkeren synergistischen Effekt zeigen, als HCG und FSH. Bei Zufuhr von PMS und HCG war nur eine additive Wirkungssteigerung auf den Eierstock festzustellen.

Bei hypophysektomierten infantilen Ratten führt PMS zur Vergrößerung der Ovarien mit Follikelwachstum, Stimulierung der interstitiellen Zellen und Thekaluteinisierung. Unter Umständen kommt es zur Ovulation mit nachfolgender C.1.-Bildung. Die Östradiolproduktion ist gesteigert.

Intakte Tiere zeigen die gleichen Erscheinungen nur im verstärktem Maße. Hohe Dosen von PMS fuhren bei diesen Tieren zur Superovulation und im Falle einer Befruchtung zur Superfecundation (ARON, ASCH und GANDAR, 1957). Auch beim Männchen kommt es unter PMS-Behandlung zu einer Stimulierung sowohl der Spermatogenese als auch der Leydigzellen.

Es ist also eine FSH und eine ICSH-Wirkung vorhanden. Trotzdem wird das PMS als einheitliches Hormon betrachtet. Es konnte jedoch vom Roh-PMS eine Komponente mit reiner oder stark vorherrschender FSH-Wirkung abgetrennt werden. Dies gelang durch Perjodsäurebehandlung (WHITTEN) durch Behandlung mit Lit-

hospermiumextrakten (NOBLE, PLUNKETT und GRAHAM, 1954) oder durch Trypsinbehandlung (DRESCHER, 1954).

PMS und HCG wirken beim intakten, aber auch beim adrenalektomierten, hypophysektomierten oder adrenal-hypophysektomierten Tier. Rattenweibchen maskulinisieren, was auf die Produktion androgener Stoffe im Ovar zurückzuführen ist (PONSE, 1954). HCG und PMS regen den Hypophysenvorderlappen zur vermehrten Bildung von Gonadotropinen an (ABDERHALDEN).

Über die Wirkung von PMS und HCG auf die Motilität des Myometriums liegen noch keine Untersuchungen vor. Bisher ist nur bekannt, daß diese extrahypophysären Gonadotropine in den Steroidhormonstoffwechsel stimulierend eingreifen und auf diesem Weg die Myometriumfunktion beeinflussen. Da in der menschlichen Placenta die Produktion von HCG vor der Synthese des Progesterons einsetzt (ABDERHALDEN, STRAEMMLER) wäre es deshalb denkbar, daß dieses Hormon auch direkt den Funktionswechsel im Myometrium zu Beginn der Gravidität beeinflußt. Andererseits findet man für den bekannten Anstieg des PMS im Serum der Stute zwischen dem 37. und 175. Tag der Gravidität im Hinblick auf die Uterusmotilität keine Erklärung. Aus diesem Grunde sollte im in-vitro Versuch überprüft werden, ob die extrahypophysären Gonadotropine die Myometriumfunktion beeinflussen oder nicht.

II. MATERIAL UND METHODE

Die Untersuchungen wurden an Uteri von Katzen durchgeführt. Insgesamt wurden 150 Myometriumsstreifen gravider und nicht gravider Katzen - in verschiedenen Zyklusstadien - untersucht. Die Tiere kamen in die Klinik, um auf Wunsch der Besitzer hysterektomiert und ovariektomiert zu werden. Die Katzen wurden unter Äthernarkose operiert.

Nach der Operation der Tiere kamen die Muskelstreifen sofort in eine Nährflüssigkeit (= Tyrodelösung, modifiziert nach SEMM). Sie hatte folgende Zusammensetzung:

5 g 0,1 % $C_6H_{12}O_6$
40 g 0,8 % NaCl
2 g 0,04 % $CaCl_2 x6H_2O$
1 g 0,02 % $MgCl_2 x6H_2O$
5 g 0,1 % $NaHCO_3$
0,5 g 0,01 % $NaHPO_4 x2H_2O$

ad 5.000,0 ml aqua dest. auffüllen + 0,373 g KCl (5 mMol)/1.000 ml aqua dest.

$NaHCO_3$ und $CaCl_2$ müssen getrennt gelöst werden, um eine Ausfällung zu vermeiden. Um optimale Verhältnisse für Kontraktionen zu erreichen, wird die Kaliumkonzentration von 5 mMol/l gewählt, da bei diesem extrazellulären Ionenmilieu der Ruhetonus am niedrigsten liegt (JUNG).

In Anlehnung an die Untersuchungen von BOSTEDT wird zur Registrierung der Motilität der MAGNUS-KEHRER Kymograph benutzt (Hersteller: BRAUN-MELSUNGEN). Die Klassifizierung der Motilität wurde nach RÜSSE vorgenommen (s. später).

Es wurden jeweils mehrere Myometriumstreifen - bei graviden Tieren aus Ampullen und Internodien - verwendet. Die Präparate wurden in cranio-caudaler Richtung entnommen, hatten eine Breite von ca. 1 cm und eine Länge von ca. 2 cm. Durch langsames Abkühlen auf Kühlschranktemperatur von +4° C konnte das Untersuchungsmaterial 24 - 36 Stunden aufbewahrt werden. Vor jedem Versuch wurde der zu untersuchende Myometriumstreifen auf eine Temperatur von 37° C vorgewärmt und dann im Doppelwandgefäß befestigt. Das Gefäß enthielt 30 ml Tyrode, die durch einen Thermostaten auf +37° C eingestellt war. Das Muskelbad wurde reichlich mit Sauerstoff durchperlt. Durch Sauerstoffzufuhr ist die Fortfuhrung von Stoffwechselvorgängen gewährleistet, die auch am isolierten glatten Muskel in bestimmten Grenzen noch weiterlaufen.

Die Kontraktionen wurden über einen Schreibhebel von 24,0 cm, der mit etwa 1 g belastet war, auf die Rußtrommel übertragen. Das Übertragungsverhältnis war 1:8.

Nach einer Vorlaufzeit von mindestens einer Stunde war die Konstanz der Bewegungsabläufe gewährleistet und es konnte mit der Registrierung der Motilität begonnen werden. Der gleiche Muskelstreifen war für mehrere Einzelversuche verwendbar. Dabei war zu beachten, daß nach jedem Versuch die Badflüssigkeit erneuert und eine neuerliche Vorlaufzeit von 30 Minuten eingehalten wurde.

Die Zahl der einzelnen Versuche an ein und demselben Muskelstreifen war verschieden. Nach eigenen Beobachtungen sind die Präparate mindestens 3-3 1/2 Stunden voll funktionstüchtig.

Die Testsubstanz, das Choriongonadotropin, lag als Predalon-S (= PMS) bzw. als Predalon (= HCG) vor (Hersteller: ORGANON). Beide Hormone werden als sterile Pulver hergestellt. Die Trockensubstanz wurde in Tyrode gelöst, um einen etwaigen störenden Faktor des Lösungsmittels zu vermeiden. Zu beachten war, daß Choriongonadotropin in wässriger Lösung schlecht haltbar ist.

Der Badflüssigkeit wurde das Gonadotropin in verschiedenen Konzentrationen zugesetzt und zwar PMS zu 50, 200, 400, 500 oder 1.000 I.E. und HCG zu 1.000, 1.500 oder 5.000 I.E.

Um die Wirkung des Hormons besser beurteilen zu können, lag es nahe, Motilität und Tonus zunächst zu beeinflussen bzw. nach Choriongonadotropinzusatz eine solche Beeinflussung herbeizuführen. Dazu wurde die Überträgersubstanz für sympathische Impulse, das Nor-Adrenalin gewählt, das in einer 0,1 %igen Lösung als Arterenol (Hersteller: Farbwerke HÖCHST) vorlag.

Folgender Versuchsplan wurde aufgestellt:

1. Zugabe von Nor-Adrenalin und nach 10 Minuten Laufzeit Zugabe von Choriongonadotropin

2. Umkehr des ersten Versuches: Zugabe von Choriongonadotropin und nach 10 Minuten Laufzeit Zugabe von Nor-Adrenalin

3. Zugabe beider Substanzen zusammen.

Vom Nor-Adrenalin (0,1 %iges Arterenol) wurde konstant 1 ml zugesetzt, so daß es in einer Konzentration von $1 : 3 \times 10^4$ in 30 ml Tyrodebad vorlag.

Von Nor-Adrenalin ist bekannt, daß es am Carnivorenuterus folgende Wirkung hat:

a) Tonussenkung und Motilitätshemmung unter dem Einfluß der Östrogene.

b) Tonusanstieg und Motilitätsförderung bei Östrogen- und Gestageneinwirkung.

c) Tonussenkung und Hemmung der Wehen kurz vor und in der Geburt.

BOLZER 1940, DALE und BÜLBRING 1961, beschreiben die biphasische Wirkung des Adrenalins und die Wirkungsumkehr unter bestimmten Bedingungen. So kann sich im selben Organ die Reaktion des gleichen Überträgerstoffes von einer Hemmung in eine Erregung wandeln oder umgekehrt. BÜLBRING (1961) sieht in diesem Phänomen zwei Wirkungsweisen:

a) eine direkte Wirkung an der Zellenmembran, die zur Depolarisation und damit zu Aktionspotentialen führt und

b) eine indirekte Beeinflussung der Zellmembran. Durch primäre Einflußnahme auf den Stoffwechsel (Aktivierung der Phosphorylase) kommt es zur Beschleunigung des Glykogenabbaues. Es wird Energie bereitgestellt, die den energieabhängigen Vorgängen an der Zellmembran zugeleitet wird. Dadurch kommt es zur Stabilisierung der Membran, zur Herabsetzung der Erregbarkeit.

Die erregende bzw. hemmende Wirkung des sympathischen Überträgerstoffes Adrenalin versuchte man durch Sympatholytika aufzuheben. Dabei fand man, daß Stoffe, die zur Gruppe der Sympatholytika gehören, wie Ergotamin oder Phentolamin, nur die erregemde Wirkung am glatten Muskel aufhoben. Die hemmende Wirkung des Adrenalin, wie z.B. an der Bronchialmuskulatur, konnte durch diese Stoffe nicht beeinflußt werden. Daraus schloß man, auf zwei Arten von Rezeptoren für sympathischen Überträgerstoff (AHLQUIST):

1. Adrenotrope α-Rezeptoren
2. Adrenotrope β-Rezeptoren

Die α-Rezeptoren reagieren auf Adrenalin und werden durch klassische Blocker wie Phenoxybenzamin blockiert. Die Reizung der α-Rezeptoren bewirkt im Myometrium stets einen Tonusanstieg.

Die β-Rezeptoren, die am stärksten auf Adrenalin, weniger stark auf Nor-Adrenalin reagieren, werden durch Agentien wie Dichterisoproterenol blockiert, jedoch nicht durch α-Blocker. Die Beeinflussung dieser β-Rezeptoren ergibt eine Tonussenkung am Myometrium.

Adrenalin reagiert mit beiden Rezeptoren, wobei eine Rezeptorenerregung quantitativ überwiegt. Wird dann einer der beiden Rezeptoren blockiert, so tritt deutlich der Wirkungsmechanismus des anderen in Erscheinung.

HOLTZ et al. (1954) beschreiben den Uterus als jenes Organ, das am deutlichsten die artspezifischen Unterschiede in der Verteilung bzw. in der pharmakologischen Ansprechbarkeit der beiden Rezeptoren aufweist. Durch Adrenalin und Nor-Adrenalin werden beispielsweise am infantilen, virginellen und graviden Uterus des Kaninchens die exzitatorischen α-Rezeptoren angesprochen. Auf Isoproterenol antwortet der Uterus mit Erschlaffung, bedingt durch die inhibitorischen β-Rezeptoren.

Betrachtet man vergleichsweise den Katzenuterus, so ergibt sich folgendes Bild: Der infantile Uterus, der geschlechtsreife Uterus im Östrus und der gravide, kurz vor der Geburt stehende Uterus zeigt nicht nur auf Isoproterenol und Adrenalin, sondern auch auf Nor-Adrenalin eine der β-Rezeptorenreizung entsprechende Reaktion. Während der Corpus lu-

teum-Phase im Sexualzyklus und während der Gravidität, mit Ausnahme des Graviditätsendes, erlangt der Uterus die Ansprechbarkeit auf die exzitatorischen α-Rezeptoren wieder, die beim geschlechtsreifen Tier bei Östrogendominanz blockiert zu sein scheinen. Dies deutet darauf hin, daß am Uterus die Funktion der α- und β-Rezeptoren durch Sexualhormone beeinflußt wird.

Die Adrenalin-Umkehr wird am Ende der Gravidität bei einem bestimmten Schwellenwert des Progesterons ausgelöst (RÜSSE). Sympathische Impulse führen dann wie im Östrus zur Stabilisierung der Membran. Graphisch kann nachgewiesen werden, daß nach dem Eisprung zwar die Nor-Adrenalinreaktion noch typisch für die Östrusphase ist, das Motilitätsbild aber nicht mehr mit den Elementarkontraktionen übereinstimmt, weder in Frequenz, noch in Größe der Amplituden, d.h., daß die beginnende Gestageneinsonderung noch keinen Einfluß auf die Nor-Adrenalinumkehr hat.

Die Beurteilung der Kontraktionen erfolgte durch die von RÜSSE getroffene Einteilung (Schema bei RÜSSE 1965).

1. Tonische Kontraktionen
2. Elementarkontraktionen
3. Periodische Kontraktionen
4. Wehen

Zur besseren Übersicht werden die einzelnen Motilitätsformen graphisch dargestellt.

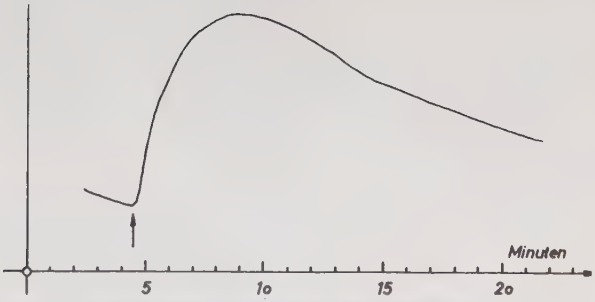

Abb. 1 *Myometriumstreifen einer Katze. Nach Zugabe von Noradrenalin 1ml 1:1oooo tonische Kontraktionen (nach Bostedt).*

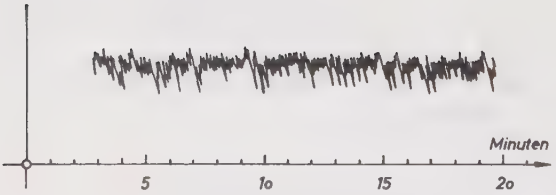

Abb. 2 *Versuch VV: Myometriumstreifen einer Katze in der Follikelphase. Elementarkontraktionen.*

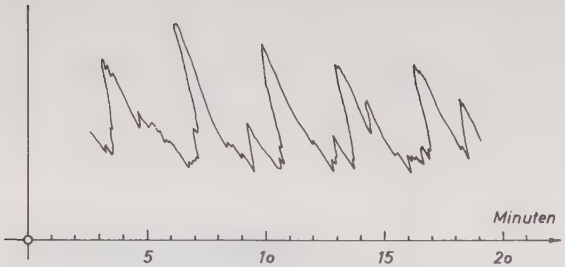

Abb. 3 Versuch FI/65/B: Myometriumstreifen einer Katze mit CL im Hochblütestadium. Sekretionsphase: Periodische Kontraktionen mit überlagerten Elementarkontraktionen

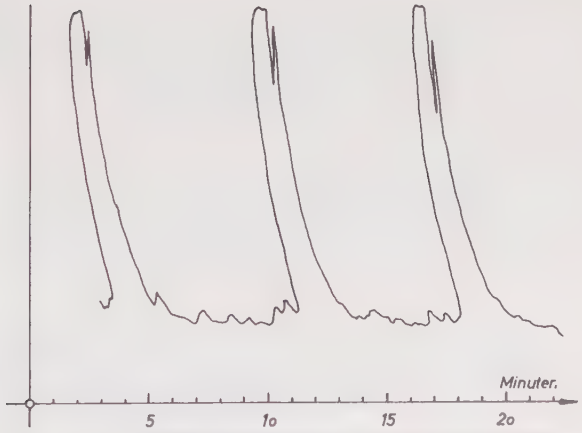

Abb. 4 Versuch HIVBb: Myometriumstreifen einer Katze in der Geburt. Wehenbildung.

III. ERGEBNISSE

I. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums im Östrus.

Die Uterusmotilität von Katzen im Östrus ist durch typische Elementarkontraktionen gekennzeichnet.

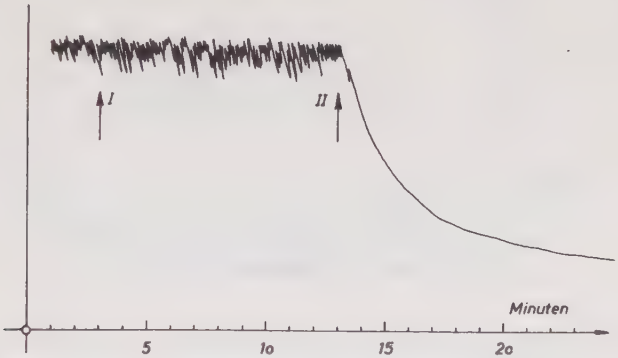

Abb. 5 Versuch V/b: Uterusstreifen einer Katze, Follikelphase.
Zugabe I: PMS 50 I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1 ml 1:1 000

Die Zugabe I = 50 I.E. PMS (Abb. 5) hat keinen Einfluß auf den Bewegungsablauf. Nach 10 Minuten Laufzeit wird Nor-Adrenalin der Badflüssigkeit zugesetzt. Es erfolgt augenblicklich eine signifikante Tonussenkung und völliges Erlöschen der Elementarkontraktionen.

Der gleiche Muskelstreifen zeigte nach Erneuerung der Badflüssigkeit wieder spontane Motilität. Die registrierten Elementarkontraktionen werden durch Nor-Adrenalin bei I vollständig unterdrückt und der Tonus stark gesenkt. Die Zugabe II, 500 I.E. PMS, verändert den Nor-Adrenalineffekt nicht (Abb. 6).

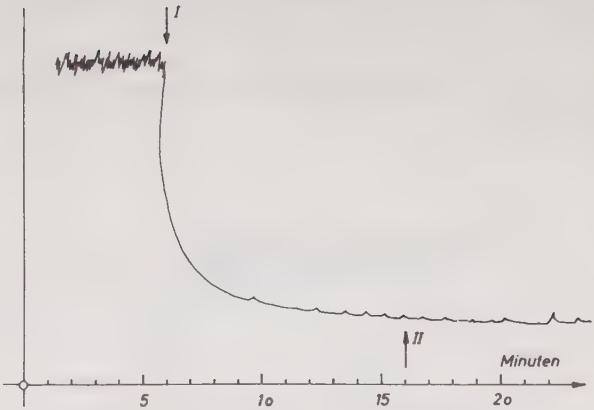

Abb. 6 Versuch V Vc: Uterusstreifen einer Katze, Follikelphase.
Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo
Zugabe II: PMS 5oo I.E.

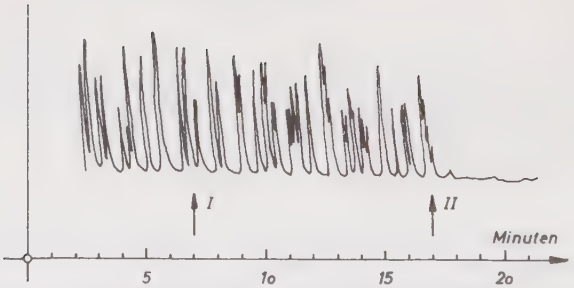

Abb. 7 Versuch V IVb: Myometriumstreifen einer Katze im Östrus.
Zugabe I: PMS 5o I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1ooo

In der Abbildung 7 wurde der Uterusstreifen einer Katze kurz nach dem Eisprung entnommen. Die Frequenz der Kontraktionen ist unregelmäßig und gering und die Amplituden sind relativ höher als in den beiden vorangegangenen Versuchen. 50. I.E. PMS der Badflüssigkeit bei I zugegeben, ändert an der Spontanmotilität nichts. Erst bei Zugabe II, Nor-Adrenalin, wird die Motilität gehemmt. Die Tonussenkung ist mittels der verwendeten Registrierungsmethode mit dem Kymographen nicht immer deutlich darzustellen. Jedoch ist aus der Literatur bekannt, daß eine Motilitätshemmung immer mit einer Tonussenkung verbunden ist.

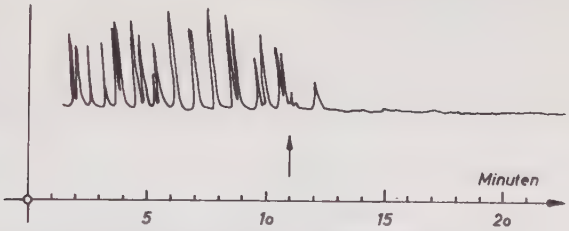

Abb. 8 Versuch VIVc: Myometriumstreifen einer Katze im Östrus. Zugabe: Noradrenalin 1ml 1:1ooo und PMS 5o I.E.

Zur Registrierung der in Abbildung 8 dargestellten Motilität wurde der gleiche Muskelstreifen wie auf der vorhergehenden Abbildung verwendet. Die Spontanmotilität zeigt einen gleichmäßigen, rhythmischen Verlauf bis zur gleichzeitigen Zugabe von 50 I.E. PMS und Nor-Adrenalin. Dabei wird der gleiche Effekt beobachtet wie bei alleiniger Zugabe von Nor-Adrenalin, nämlich: Tonussenkung und Motilitätshemmung.

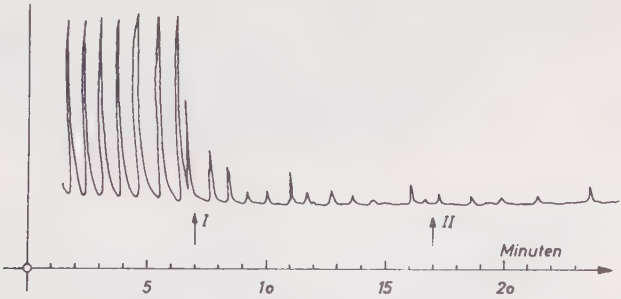

Abb. 9 Versuch VXb: Uterusstreifen einer Katze im Oestrus. Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo Zugabe II: PMS 5oo I.E.

Der Myometriumstreifen (Abb. 9) wurde einer Katze nach dem Follikelsprung entnommen. Es wird deutlich dargestellt, daß die Kontraktionen nicht mehr dem Typ der Elementarkontraktionen entsprechen. Es ist anzunehmen, daß die Kontraktionen aus dem Übergangsstadium, von Elementarkontraktionen in periodische Kontraktionen, stammen. Die Spontanmotilität ist hier dargestellt durch glatte, kräftige Kontraktionen, die kein Plateau ausbilden und sich rhythmisch aneinanderreihen. Die Zugabe I, Nor-Adrenalin, zeigt die typische Motilitätshemmung, welche die Reaktion im Östrus charakterisiert. 500 I.E. PMS haben keinen Einfluß auf die Motilität.

2. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums während der Gravidität.

Die Abbildungen 10 bis 18 sind Ergebnisse der Versuche von Beginn der Trächtigkeit bis zu einer Fruchtgröße von ca. 1,4 cm Scheitel-Steiß-Länge (etwa 20. Tag der Graviditat). Es werden Motilitätsformen und deren Beeinflussung durch verschiedene Konzentrationen von PMS und HCG gezeigt.

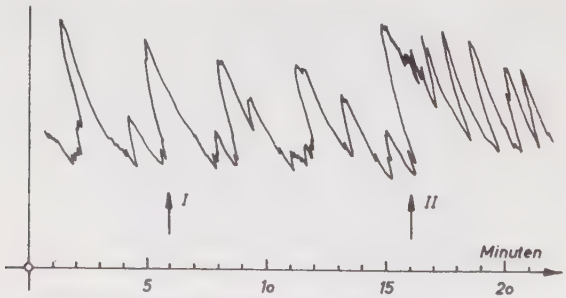

Abb. 1o Versuch F1B: Myometriumstreifen einer Katze mit Corpora lutea in Hochblüte. Zugabe I: PMS 5o I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo

Der Myometriumstreifen (Abb. 10) ist einer Katze mit mehreren Corpora lutea in Hochblüte entnommen. Da die Katze keine Spontanovulation hat (PARKES, 1952), andererseits bei diesem Uterus noch keine Ampullen zu sehen waren, kann angenommen werden, daß hier eine Frühgraviditat von weniger als 8 Tagen vorlag.

Die Motilität des Myometriums ist durch periodische Kontraktionen gekennzeichnet. 50 I. E. PMS ändern die Motilität nicht. Zugabe II, Nor-Adrenalin, hat

Tonuserhöhung und Motilitätsanstieg zur Folge. Aus dem Tonusanstieg resultieren wieder periodische Kontraktionen, die jedoch frequenter sind als die spontanen Kontraktionen.

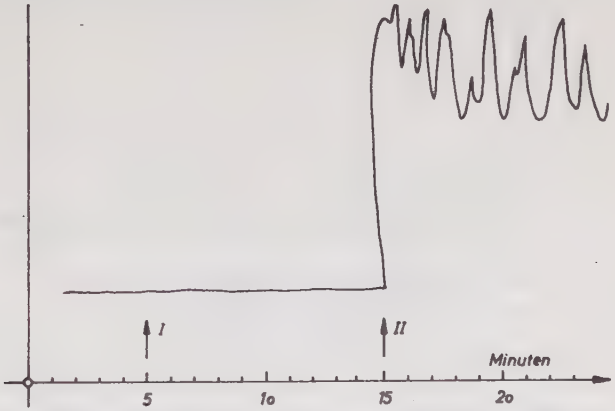

Abb. 11 Versuch F II b: Myometriumstreifen einer etwa 1o Tage graviden Katze.
Zugabe I: PMS 5o I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1ooo

In der Abbildung 11 sind die Reaktionen des Myometriumstreifens einer Katze dargestellt, die nach Angabe des Besitzers vor etwa 9 - 11 Tagen gedeckt worden war. Das Myometrium weist keine Spontanmotilität auf. Zugabe I, 50. I.E. PMS, beeinflußt den Muskel nicht. Nach Zusatz von Nor-Adrenalin ist sofort ein starker Tonusanstieg zu registrieren. Die nachfolgenden Bewegungsformen sind periodische Kontraktionen.

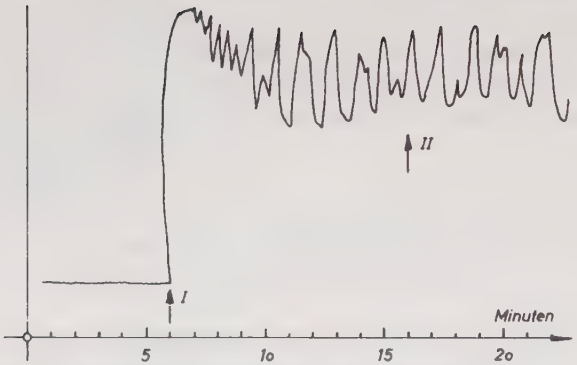

Abb. 12 Versuch F.II a: Myometriumstreifen einer etwa 1o Tage graviden Katze. Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo Zugabe II: PMS 5o I.E.

Hier sind die Motilitätsverhältnisse am Myometrium der in Abbildung 11 genannten Katze dargelegt. Das Präparat enthält wieder einen Teil der Ampullenmuskulatur. Der Uterus ist vollkommen ruhiggestellt und wird erst durch Nor-Adrenalin nach Tonusanstieg zu lebhaften Motilitätsäußerungen angeregt. Die aus dem sympathischen Reiz resultierenden Kontraktionen sind periodische Kontraktionen, welche durch Zusatz von 50 I.E. PMS nicht beeinflußt werden.

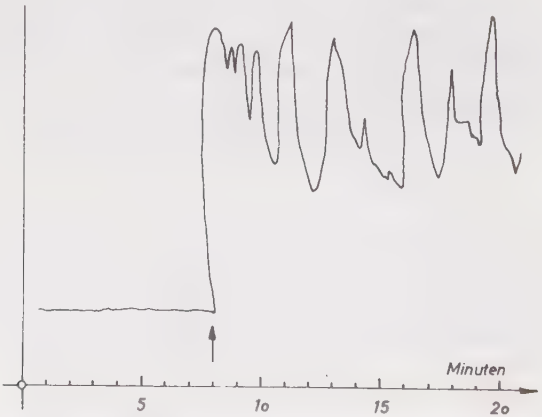

Abb. 13 Versuch F.II c: Myometriumstreifen einer etwa 1o Tage graviden Katze. Zugabe: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo und PMS 5o I.E.

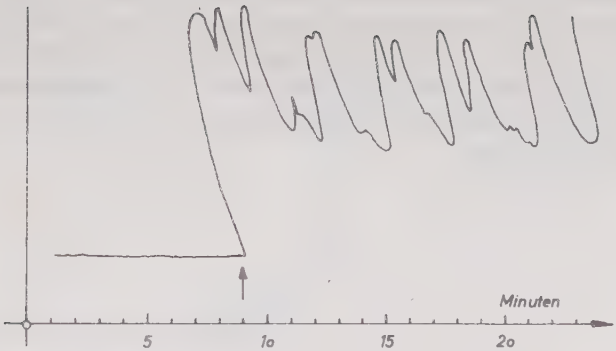

Abb. 14 Versuch F IX Ab: Myometriumstreifen einer etwa 12 Tage graviden Katze. Zugabe: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo und PMS 4oo I.E.

Die Abbildungen 13 und 14 zeigen die Reaktion eines Muskelstreifens auf Zusatz von Nor-Adrenalin und 50 I.E. bzw. 400 I.E. PMS gleichzeitig. Das Myometrium in Abbildung 13 stammt von einer 9 - 11 Tage graviden Katze und der Uterusstreifen in Abbildung 14 von einer 11 - 13 Tage trächtigen Katze. Beide Präparate sind der Ampulle entnommen.

Das Myometrium zeigt zunächst keinerlei Spontanmotilität. Durch Zugabe von Nor-Adrenalin + PMS steigt der Tonus rasch und stark an und es resultieren periodische Kontraktionen. PMS hat keinen Einfluß auf die typische Nor-Adrenali reaktion.

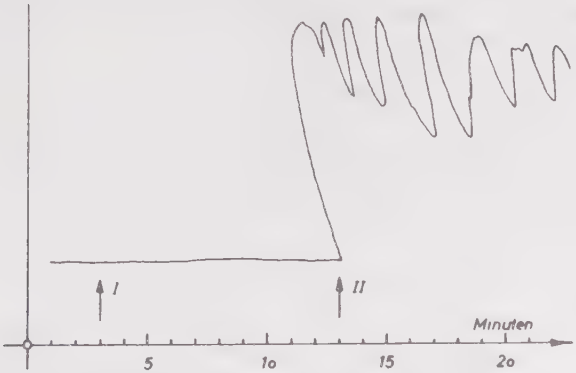

Abb. 15 Versuch F IX A 2o: Myometriumstreifen einer etwa 12 Tage graviden Katze. Zugabe I: PMS 4oo I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo

Zu Abbildung 15: Es handelt sich um einen Muskelstreifen von einer 10 - 12 Tage graviden Katze. Das Myometrium ist ruhiggestellt. Dieser Zustand wird durch 400 I. E. PMS nicht verändert. Erst durch Zugabe von Nor-Adrenalin tritt der während der Gravidität typische Effekt des sympathischen Überträgerstoffes ein, nämlich: Tonussteigerung mit nachfolgenden Kontraktionen. Die Motilität äußert sich in periodischen Kontraktionen.

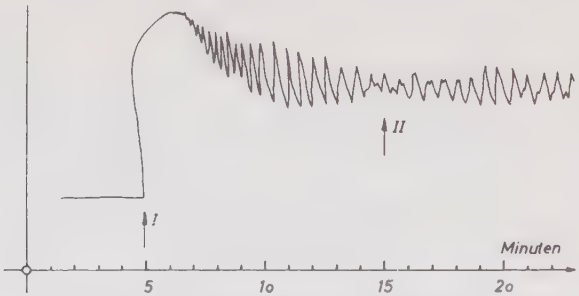

Abb 16 Versuch FIIIA2: Uterusstreifen aus einer Ampulle einer 13 Tage trachtigen Katze. Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo Zugabe II: PMS 1 ooo I.E.

Nach Angabe des Besitzers wurde die Katze vor 13 Tagen gedeckt. Der Uterus zeigt keine Spontankontraktionen. Aus der Zugabe von Nor-Adrenalin resultiert ein Tonusanstieg mit einer Spontanmotilität. Die Bewegungsform entspricht den periodischen Kontraktionen, wenn sie auch nicht typisch hervortritt. Eine Konzentrationssteigerung des Hormons auf 1.000 I. E. PMS hat keinerlei Einfluß auf die durch Nor-Adrenalin hervorgerufene Motilität.

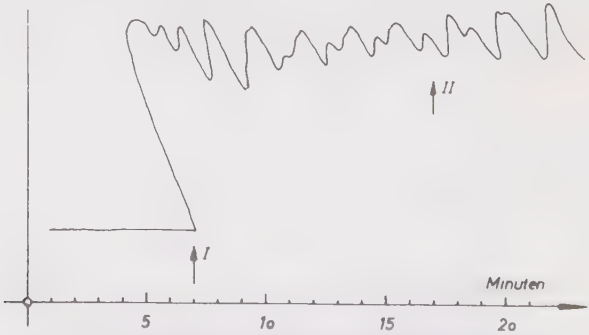

Abb. 17 Versuch F IX Ba: Myometriumstreifen aus einem Internodus einer etwa 12 Tage graviden Katze. Zugabe I. Noradrenalin 1ml 1 : 1 ooo Zugabe II. HCG 1 5oo I.E

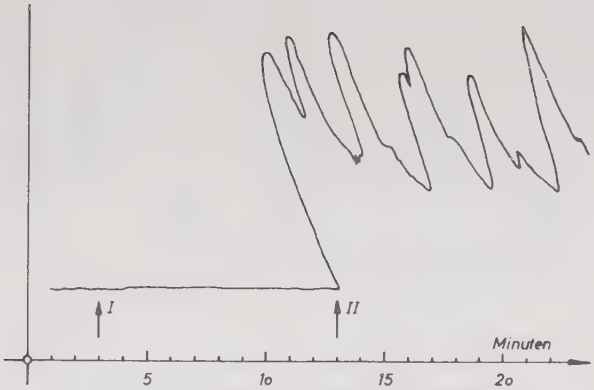

Abb. 18 Versuch F IX A2c: Myometriumstreifen einer etwa 12 Tage graviden Katze. Zugabe I: HCG 15oo I.E. Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo

Die Abbildungen 17 und 18 zeigen am vollkommen ruhiggestellten Uterus den Einfluß von Nor-Adrenalin und HCG 1. 500 I. E.. Die Bewegungsbilder entsprechen genau den vorangegangenen, mit verschiedenen Hormonkonzentrationen ausgetesteten Muskelstreifen während des ersten Drittels der Gravidität: Tonussteigerung und Induktion von Motilität durch Nor-Adrenalinzugabe einerseits und Beeinflussung der Bewegungsvorgänge durch Chorion gonadotropin andererseits.

Die folgenden Abbildungen 19 - 25 zeigen Motilitätsbilder, welche ungefähr den Zeitraum zwischen dem 25. Tag der Trächtigkeit bis kurz vor Geburtsbeginn umfassen. Die Muskelstreifen stammen entweder aus Ampullen oder Internodien.

Die in Abbildung 19 registrierte Spontanmotilität erinnert an das Bild der Wehen. Es sind glatte, kräftige Kontraktionen mit rhythmischen Bewegungspausen. Durch Zugabe von 1. 000 I. E. PMS wird das Bewegungsbild nicht beeinflußt. Mit Zugabe von Nor-Adrenalin steigt der Tonus und die Motilität wird angeregt. Es entwickeln sich allmählich zweizipfelige periodische Kontraktionen.

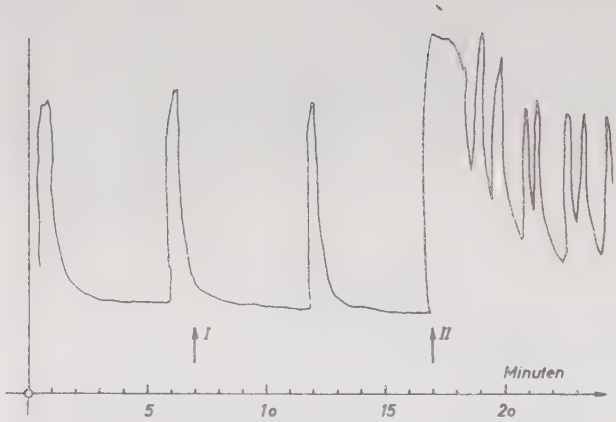

Abb. 19 Versuch FVBb: Myometriumstreifen aus einem Internodus einer etwa 29 Tage graviden Katze (Scheitel–Steiß–Länge: 2 cm). Zugabe I: PMS 1 000 I.E. Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 000

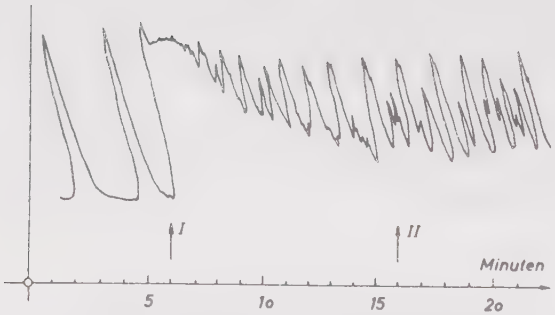

Abb. 20 Versuch FVIIIBa: Uterusstreifen aus einem Internodus einer etwa 35 Tage graviden Katze (Scheitel–Steiß–Länge: 5.5 cm) Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1 000 Zugabe II: PMS 50 I.E.

Abbildung 20 zeigt die Motilität eines Muskelstreifens aus einem Internodus einer 35 Tage graviden Katze. Die spontanen Kontraktionen ähneln dem beschriebenen Wehentyp. Durch Nor-Adrenalinzugabe steigt der Tonus rasch und stark an. Die nachfolgende Motilität entspricht periodischen Kontraktionen, die durch 50 I.E. PMS nicht beeinflußt werden.

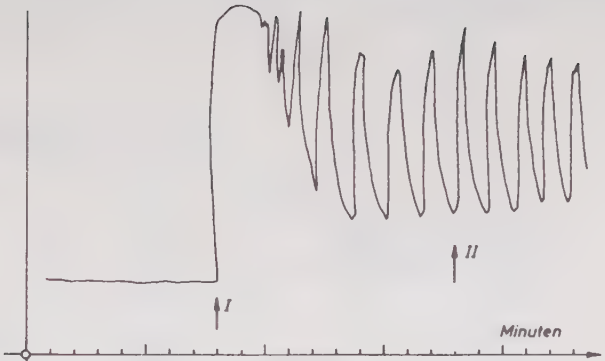

Abb. 21 Versuch FYAa: Uterusstreifen aus einer Ampulle einer etwa 29 Tage graviden Katze (Scheitel – Steiß – Länge: 2 cm). Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo Zugabe II: PMS 1ooo I.E.

Das Bewegungsbild in Abbildung 21 wurde am Myometrium aus einer Ampulle registriert. Die Katze war 29 Tage trächtig. Der Muskel zeigt zunächst keine Spontanmotilität. Nach Zugabe von Nor-Adrenalin stellen sich Kontraktionen vom Wehentyp ein. Es erfolgt keine Änderung der Motilität durch zusetzen von 1.000 I.E. PMS.

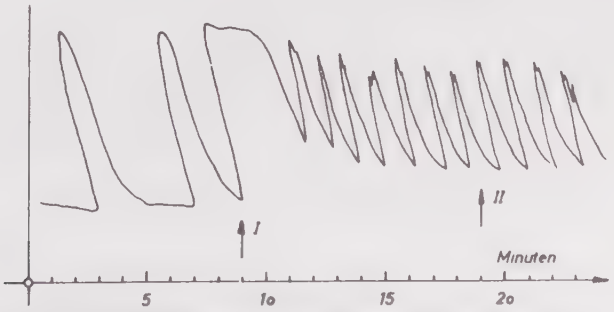

Abb. 22 Versuch HYAa: Myometriumstreifen aus einer Ampulle einer etwa 5o Tage graviden Katze (Scheitel – Steiß – Länge: 1o cm). Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo Zugabe II: PMS 5o I.E

Die Myometriumstreifen einer etwa 50 Tage trächtigen Katze zeigen die in Abbildung 22 dargestellte Motilität. Zu Beginn der Registrierung zeigen sich Kon-

traktionen vom Wehentyp. Durch Zugabe von Nor-Adrenalin steigt der Tonus bis auf die gleiche Höhe der vorangegangenen Kontraktionen und verharrt einige Minuten auf diesem Niveau. Dann folgt eine Motilität, die etwa zwischen Wehen und periodischen Kontraktionen einzureihen ist. Wie man sieht, hat PMS keinen Einfluß auf die Bewegungsform.

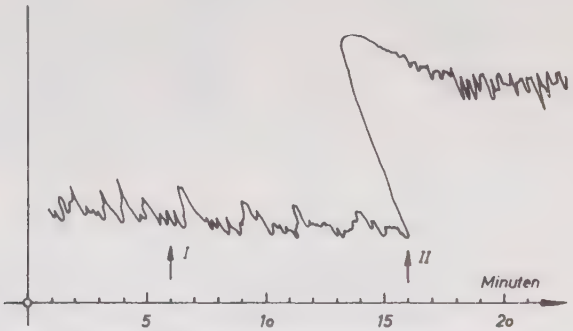

Abb. 23 Versuch F X A 1a: Myometriumstreifen aus einer Ampulle einer etwa 3o Tage graviden Katze (Scheitel - Steiß - Länge: 3.5 cm). Zugabe I: PMS 1 ooo I.E. Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo

Als Spontanmotilität werden in Abbildung 23 periodische Kontraktionen registriert. 1.000 I.E. PMS ändern diese Kontraktionen nicht. Mit Zugabe II, Nor-Adrenalin, steigt der Tonus und damit die Motilität, welche jetzt ein unklares Bild periodischer Kontraktionen darstellt.

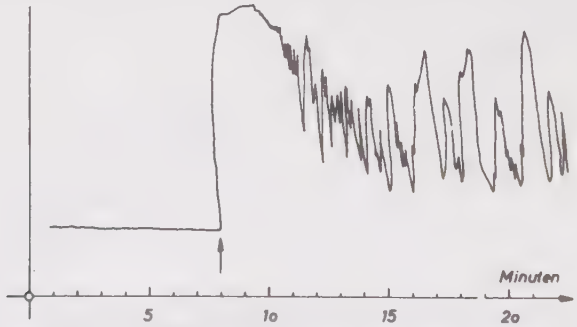

Abb. 24 Versuch F VIII Ac: Uterusstreifen aus einer Ampulle einer etwa 35 Tage graviden Katze (Scheitel - Steiß - Länge: 5.5 cm). Zugabe: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo und PMS 5o I.E.

Der Myometriumstreifen (Abb. 24) stammt aus einer Ampulle einer Katze, die etwa 35 Tage trüchtig war. Der Muskel ist vollkommen ruhiggestellt. Durch gleichzeitigen Zusatz von Nor-Adrenalin und PMS stellt sich der für die Gravidität typische Nor-Adrenalineffekt ein. Der Tonus wird stark gehoben und die nachfolgenden Kontraktionen können zunächst unklar, dann immer deutlicher als periodische Kontraktionen angesprochen werden.

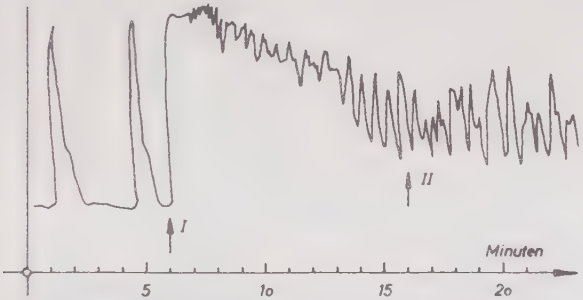

Abb. 25 Versuch FXAa: Myometriumstreifen aus einer Ampulle einer etwa 30 Tage graviden Katze (Scheitel–Steiß–Länge: 3.5 cm) Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1 000 und PMS 500 I.E. Zugabe II: PMS 500 I.E.

Abbildung 25 zeigt den Uterusstreifen einer Katze, die 30 Tage trächtig war. Der Muskelstreifen ist einer Ampulle entnommen. Die dargestellte Spontanmotilität äußert sich in glatten Kontraktionen vom Wehentyp. Nor-Adrenalin und 500 I.E. PMS werden gleichzeitig dem Muskelbad zugesetzt. Der Effekt am Organstreifen entspricht, wie in der vorherigen Abbildung, ausschließlich der Nor-Adrenalinreaktion. Die nachfolgenden periodischen Kontraktionen können durch nochmalige Zugabe von PMS nicht beeinflußt werden.

3. Die Wirkung des Choriongonadotropins auf die Motilität des Myometriums in der Geburt

In den letzten sechs Abbildungen werden Motilitätsbilder zusammengefaßt, welche zu Geburtsbeginn und während der Geburt registriert wurden. Bei den Präparaten wird wieder zwischen dem placentaren und placentafreien Bereich des Myometriums unterschieden.

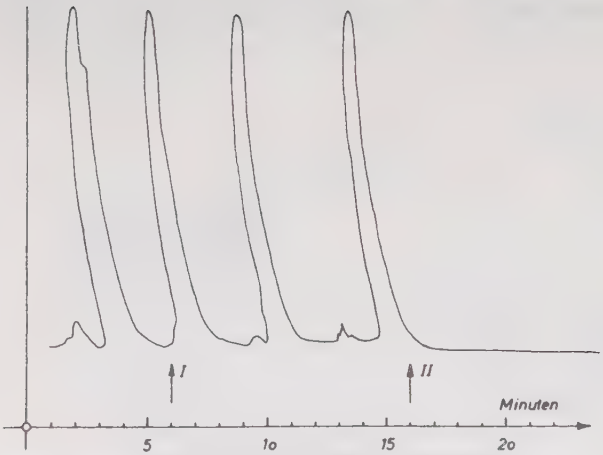

Abb. 26 Versuch HVBb: Uterusstreifen einer Katze in der Geburt
Zugabe I: HCG 5 000 I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 000

Zu Abbildung 26: Der Organstreifen aus einem placentafreien Teil des Myometriums ist einer Katze in der Geburt entnommen. Die Kontraktionen vom Wehentyp sind deutlich dargestellt und werden durch Zugabe von 5.000 I.E. HCG nicht beeinflußt. Auf Zugabe von Nor-Adrenalin antwortet der Muskel mit Tonussenkung und totaler Motilitätshemmung.

Abbildung 27 zeigt die Bewegung eines Streifens mit placentarem Anteil. Die Katze war in der Geburt. Wehen sind charakteristisch ausgebildet und werden nach Zugabe von Nor-Adrenalin gehemmt und total ausgelöscht. 1.000 I.E. PMS hat keinen Einfluß auf diesen Effekt.

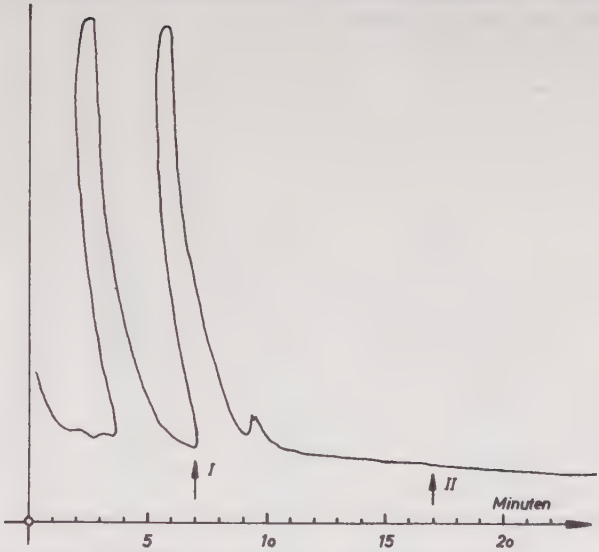

Abb. 27 Versuch HVA1a: Myometriumstreifen einer Katze in der Geburt
Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo
Zugabe II: PMS 1ooo I.E.

Die folgenden drei Motilitätsbilder wurden an placentafreien Muskelstreifen registriert.

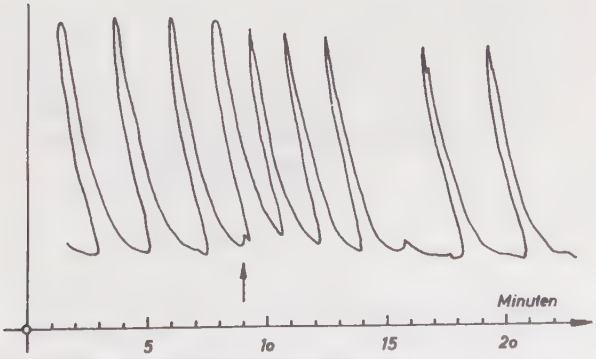

Abb. 28 Versuch HIB3: Myometriumstreifen einer Katze kurz vor der Geburt.
Zugabe: Noradrenalin 1ml 1:1ooo und PMS 5o I.E.

Durch Zugabe von Nor-Adrenalin und 50 I.E. PMS (Abb. 28) werden kurz vor der Geburt die Wehen angeregt und der Tonus erhöht. PMS hat auch hier keinen Einfluß auf den Nor-Adrenalineffekt.

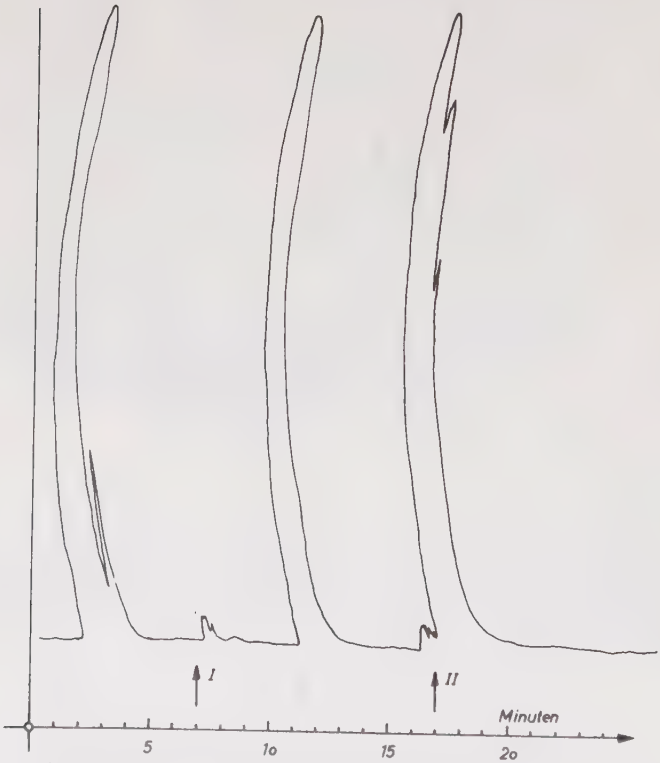

Abb. 29 Versuch HVBa: Myometriumstreifen einer Katze in der Geburt
Zugabe I: HCG 5 ooo I.E.
Zugabe II: Noradrenalin 1ml 1:1 ooo

Die in Abbildung 29 dargestellte Wehenbildung wird durch 5.000 I.E. HCG nicht beeinflußt. Erst nach Zugabe von Nor-Adrenalin wird die Motilität total gehemmt.

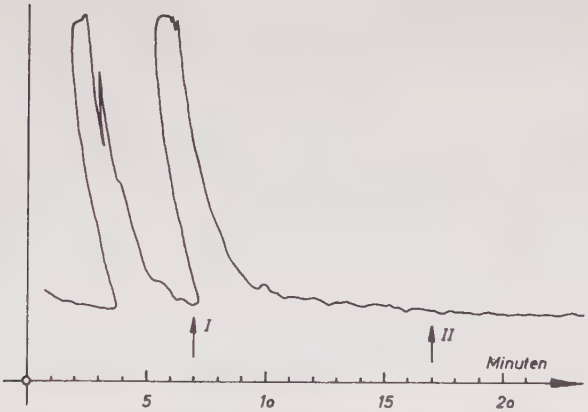

Abb. 3o Versuch HIVBa: Myometriumstreifen einer Katze in der Geburt
Zugabe I: Noradrenalin 1ml 1:1ooo
Zugabe II: PMS 5o I.E.

Die letzte Abbildung stellt wieder die Motilitätsverhältnisse des Myometriums in der Geburt dar. Die Wehen werden durch Nor-Adrenalin gehemmt und der Tonus sinkt ab. Der Nor-Adrenalineffekt wird durch 50 I.E. PMS nicht beeinflußt.

IV. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Es ist bekannt, daß am Uterus jeder Phase des funktionellen Geschehens eine typische Motilitätsform zugeordnet werden kann. So ist es möglich vom makroskopischen Befund an Ovar und Uterus auf die Motilität des Myometriums zu schliessen und umgekehrt. Jedoch kann man während der Gravidität keine definitiven Rückschlüsse von der Motilitätsform auf das Graviditätsstadium ziehen. Es treten Kontraktionen auf, die dem Typ periodischer Kontraktionen entsprechen oder der Myometriumstreifen zeigt keinerlei Spontanreaktion.

Während der ersten Tage der Trächtigkeit werden am isolierten Muskelstreifen der Katze vorwiegend periodische Kontraktionen registriert. Diese verschwinden aber nach einigen Tagen und werden von einer vollkommenen Ruhigstellung des Organs gefolgt. Erst bei einer Fötusgröße von ca. 1,2 - 1,4 cm Scheitel-Steiß-Länge setzt wieder eine Spontanmotilität ein, obwohl auch in einigen Fällen noch mit 5,5 cm Fötuslänge (Abb. 24) der Uterus noch vollkommen ruhiggestellt ist. Im Zeitraum zwischen völliger Bewegungsruhe und Geburtseintritt werden vorwiegend periodische Kontraktionen registriert.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Phase des funktionellen Geschehens durch die Reaktion der Myometriumstreifen auf Nor-Adrenalin vor und nach Zugabe der zu testenden Gonadotropine dargestellt. Der sympathische Überträgerstoff hat am Carnivorenuterus ganz charakteristische Wirkung. Der bi-phasische Nor-Adrenalineffekt BOLZER, DALE, BÜLBRING, RÜSSE, BOSTEDT) läßt Rückschlüsse auf die verschiedenen Phasen des generativgestativen Geschehens zu. Während im Östrus und in der Geburt der sympathische Überträgerstoff tonussenkenden und motilitätshemmenden Einfluß auf das Myometrium hat (Abb. 5 - 9 und 26 - 30), nimmt während der Gestationsphase Tonus und Motilität zu (Abb. 10 - 25).

Bei der Frage nach der Beeinflussung der Uterusmuskulatur durch Choriongonadotropin wurden folgende Ergebnisse gewonnen:

Östrus:

Die typische Bildung von Elementarkontraktionen wird nur in der Zeit vor dem Follikelsprung registriert. Der Funktionstonus ist hoch gesteuert. Graphisch kommt dies durch die Nor-Adrenalin bedingte signifikante Tonussenkung zum Ausdruck (Abb. 5, 6). Wie die Abbildungen zeigen, hat Choriongonadotropin keine Angriffsmöglichkeit am Myometrium, welche eine Motilitätsänderung hervorrufen könnte.

Nach dem Follikelsprung ändert sich die Motilität allmählich, was auf die beginnende Gestagenproduktion zurückzuführen ist. Die Frequenz der Kontraktionen nimmt ab und die Amplituden werden größer. Die Motilität wandelt sich in periodische Kontraktionen um. Zwar wirkt Nor-Adrenalin noch motilitätshemmend, der Uterus erschlafft aber nicht mehr in dem Maße wie vor dem Follikelsprung. Mit einer Motilitätshemmung ist immer eine Tonussenkung verbunden, wenn sie graphisch oftmals kaum registriert werden kann. Nor-Adrenalin hat bei Östrogendominanz einen membranstabilisierenden Effekt, der primär zur Ruhepotentialerhöhung führt, d. h. Tonussenkung und Hemmung des Erregungsgeschehens (BÜLBRING, 1961, RÜSSE, 1965). Choriongonadotropin hat auch hier keine Wirkung auf die Motilität, weder im Sinne einer Erregung noch einer Hemmung. Dabei ist es auch ohne Bedeutung, ob das Gonadotropin nach oder gleichzeitig mit Nor-Adrenalin zugesetzt wird und in welcher Konzentration es vorliegt.

Gravidität:

Die frühen Stadien der Gravidität sind makroskopisch aufgrund von Veränderungen am Uterus schwer zu beurteilen, da die Ampullenbildung zunächst kaum erkennbar ist, Die Motilität von Muskelstreifen derartiger Organe äußert sich wie im Met-östrus in Form von periodischen Kontraktionen. Sobald die Ampullen makroskopisch zu erkennen sind, erlischt die Spontanmotilität durch Hemmung des Na-Überträgermechanismus (JUNG).

Die Muskulatur im Placentarbereich ist am 10. Tag in cranio-caudaler Richtung gemessen ungefähr 0,5 cm lang. Das bedeutet, daß eine klare Trennung der Ampulle vom Internodus in den Präparaten, die eine Länge von ungefähr 2 cm haben sollen, nicht möglich ist. Die Internodien dagegen sind so groß, daß sie isoliert untersucht werden können.

In den Abbildungen 10 - 18 wird unter anderem vergleichend demonstriert, daß die verschiedenen Konzentrationen von PMS und HCG keinen Effekt auf die Motilität des Myometriums haben. Dabei ist es wiederum gleich, ob man Choriongonadotropin vor, gleichzeitig oder nach Nor-Adrenalin der Badflüssigkeit zugibt. Die Motilität und der Nor-Adrenalineffekt werden nicht beeinflußt.

Wie bereits erwähnt wird mit der Einsonderung der Gestagene durch Nor-Adrenalin bis kurz vor Geburtsbeginn der Tonus gesteigert und die Motilität gefördert.

Ab einer Fötusgröße von etwa 1,2 - 1,4 cm (Scheitel-Steiß-Länge) äußert das Myometrium wieder Spontanreaktionen. Es konnte dabei nicht festgestellt werden,

daß sich Muskelstreifen aus Internodien anders verhalten als solche aus Ampullen. Bei den beschriebenen Versuchsbedingungen zeigen Internodien und Ampullen wohl eine individuell verschiedene Motilität, d.h., die Ampulle kann völlig ruhiggestellt sein, während die Internodien des gleichen Organs Spontanreaktion zeigen oder umgekehrt. In vitro läßt sich also bei der Katze keine Abhängigkeit der Motilität vom Placentasitz bzw. dem placentafreien Anteil des Myometriums nachweisen, während man in vivo elektro-physiologisch solche Unterschiede bei verschiedenen Versuchstieren festgestellt hat (JUNG, CSAPO u.a.).

In der Geburt ist die Motilitätsform durch den Wehentyp gekennzeichnet. Nach Zugabe von Nor-Adrenalin wird der Tonus gesenkt und die Motilität gehemmt. Der Effekt ist gleich dem in der Östrusphase. Choriongonadotropin bleibt auf die Motilität wirkungslos wie in allen vorangegangenen Versuchen. In der Nachgeburtsperiode werden die Kontraktionen am Katzenuterus immer schwächer und verschwinden, wenn kein neuer Zyklus anläuft (ZIETSCHMANN, 1922, SCOTT und LLOYD 1955).

Wie aus den Ergebnissen und dargestellten Abbildungen hervorgeht, hat Choriongonadotropin in-vitro in keiner Phase der Gravidität und des Geburtsgeschehens einen Einfluß auf die Motilität des Myometriums. Obgleich die hemmende Wirkung des Progesterons auf die Uterusmotilität bekannt ist (JUNG) und eine Wechselwirkung von Progesteron und Choriongonadotropin diskutiert wird (LAURITZEN und LEHMANN), konnte kein Einfluß dieser Gonadotropine auf das Kontraktionsgeschehen des Uterusmuskels der Katze nachgewiesen werden. So wird durch exogenes Choriongonadotropin die Lebensdauer des Corpus luteum in-gravider Frauen und Affen verlängert, die Uterusschleimhaut soll eine deciduale Umwandlung zeigen und die Pregnandiolausscheidung bleibt bestehen. Nach BRADBURY et al. (1950) kann durch stetige Erhöhung der HCG-Dosen das Corpus luteum über Monate erhalten werden. Neuere Untersuchungen von LAURITZEN und LEHMANN (1965) zeigen daß die HCG-Ausscheidung im Harn durch parenteral oder oral zugeführte Gestagene in verschiedener Weise beeinflußbar ist. Ob die gemeinsame Bildungsstätte von Progesteron und Choriongonadotropin ebenfalls einen Hinweis für funktionelle Zusammenhänge sein könnte, ist bis jetzt nicht bewiesen worden.

Es wäre vorstellbar, daß das befruchtete Ei bzw. der Embryo während der ersten Zeit der Gravidität einen besonderen Schutz gegenüber Motilitätseinflüssen benötigt. Ob zumindest hier das Choriongonadotropin eine Rolle spielt, ist nicht bekannt. Nach den eigenen in vitro Versuchen wird dieser Schutz am Katzenuterus jedoch allem Anschein nach nicht direkt durch das HCG hervorgerufen.

So könnte die biologisch funktionelle Bedeutung des Choriongonadotropins nur dahingehend erklärt werden, daß es ähnlich wie beim Menschen zu Beginn der Gravidität die Rückbildung der Corpora lutea zu verhindern scheint (LABHART, DICZFALUSY und TROEN, BROWNE und VENNING, ABERHALDEN)) und so die für die Gravidität notwendige Progesteronproduktion gewährleistet. Die Verhältnisse bei der Katze sind noch völlig ungeklärt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

In 150 Versuchen am Uterusstreifen von Katzen wurde die Wirkung von PMS und HCG auf die Motilität untersucht.

Während des Östrus, der Gravidität und der Geburt zeigten weder PMS noch HCG eine Beeinflussung der Motilität des Myometriums. Der Nor-Adrenalin-effekt am Myometrium wurde durch beide Hormone gleichfalls nicht verändert.

V. SUMMARY

From 150 experiments from strips of uterine muscles of cats, PMS and HCG were tested.

During estrus, pregnancy and birth PMS and HCG showed no reaction on the motility of the myometrium. The nor-adrenalin effect on the myometrium was not changed by the two hormones.

LITERATURVERZEICHNIS

Abderhalden, R. (1952): Die Hormone.
Springer Verlag, Berlin - Göttingen - Heidelberg.

Abramowitz, A.A. and F. L. Hisaw (1939):
The effects of proteolytic enzymes on purified gonadotropic hormones. Endocrinology 25, 633.

Allespie, I.S. (1966): The mode of action of cholamines on smooth muscle. Memoirs of the societhy for Endocrin. 14, 155. Cambridge University Press.

Ahlquist, R.P. (1962): The adrenotropic receptordetector. Arch. int. Pharmacodyn. 139, 38.

Ammon, R. und W. Dirscherl (1960): Fermente, Hormone, Vitamine.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. II.

Apostolakis, M. und K.D. Voigt (1965): Gonadotropine.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Aron, C., L. Asch et R. Gandar (1957): Effets sur l'ovaire de la ratte prémature, de doses répétées d'extrait préhypophysaire. Contribution à l'interprétation du phénomène de la superovulation. Comt. Rend. Acad. Si, Paris 244, 243.

Aschheim, S. und B. Zondek (1926): Ovarialhormon und Wachstum der Genitalien sexueller Frühreife. Klin. Wschr. 5, 2199.

Aschheim, S. und B. Zondek (1927): Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 6, 1322.

Aschheim, S. und B. Zondek (1928): Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons. II. Prakt. und theoretische Ergebnisse aus Harnuntersuchungen. Klin. Wschr. 7, 1453.

Aschner, B. (1913): Über brunstartige Erscheinungen (Hyperämie und Hämorrhagie am weiblichen Geschlecht) nach subkutaner Injektion von Ovarial- oder Placentaextrakt. Arch. Gyn. 99, 534.

Beard, H.H. (1957): Enzyme - Hormone Antagonosm.
I. Chymotrypsin and amylases in chorionic and anterior pituitary lutenizing hormones. Enzymologia 18, 293.

Bersin, T. (1959): Biochemie der Hormone, Leipzig.

Bertolini, R. (1964): Anatomie der Placenta. Ztbl. Gyn. 86, 1.

Bostedt, H. (1964): Die Uterusmotilität bei Pyometra und Endometritis der Hunde und Katzen. Dissertation München.

Bourrillon, R., R. Got et R. Marcy (1956):
Etude électrophorétique et biologique de la gonadotrophine choriale humaine à différents stades de purification. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 38, 1165.

Bourrillon, R. et R. Got (1957): Résolution d'une préparation gonadotrope sérique de jument gravide en plusieurs constituants et purifaction par électrophorèse de zone sur amidon. Acta endocrin. (Kbh). 24, 82.

Bourrillon, R., R. Got et R. Marcy (1958): Localisation et isolement de l'activité gonadotrope dans le sérum de jument gravide. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 40, 1.

Bourrillon, R. et R. Got (1959): Constantes physicochimiques de la gonadotrophine du sérum de jument gravide. Acta endocr. (Kbh) 31, 559.

Bourrillon, R., R. Got, R. Marcy (1959a): Action des enzymes sur l'activité biologique de las gonadotrophine chorionique humaine. Acta endocr. (Kbh.) 31, 553.

Bourrillon, R., J. Michin, et R. Got (1959b): La corpule glucidique de la gonadotrophine du sérum de jument gravide. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 41, 493.

Bourrillon, R. et R. Got (1960): Nouvelles donnés sur le poids moléculaire de la gonadotrophine du serum de jument gravide. Acta endocr. (Kbh) 35, 221.

Bolzer, F. (1940): Analysis of excitatory and inhibitory effects of sympathetic nerv impulses and adrenaline on visceral smooth muscle. Amer. J. Physiol. 130, 627.

Bra ndbury, J.T. and W.E. Brown (1948):
Adsorption an excretion of chorionic gonadotrophin administered in tramsculary in women. J. Clin. Endocr., Springfield 8, 1037.

Brandbury, J.T., W.E. Brown and L.A. Gray (1950):
Maintenance of the corpus luteum and physiologic action of progesterone. Recent Progr. Hormone Res. 5, 151.

Browne, J.S.L. and E.H. Venning (1938):
The effects of the intramuskular injektion of gonadotrophic substances on the corpus luteum phase of the human menstrual cycle. Amer. J. Physiol. 123, 26.

Brunner, J.A. (1951): Distribution of chorionic gonadotrophin in mother and fetus at various stages of pregnancy. J. Clin. Endocr., Springfield 11, 360.

Bulbring, E. (1961): Die Physiologie des glatten Muskels. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 273, 1.

Catchpole, H.R. and W.R. Lyons (1934):
The gonastimulating hormone of pregnant mares.
Amer. J. Anat. 55, 167.

Claesson, L., B. Högberg, T. Rosenberg and Wertman, A. (1948):
Christalline human chorionic gonadotrophin and ist biological action. Acta endocr. (Kbh.) 1, 1.

Clegg, M.T., J.M. Boda and H.H. Cole (1954):
The endometrial cups and allantochorionic pouches in the mare with emphasis on the source of equine gonadotrophin.
Endocrinology 54, 448.

Cole, D.F. (1950):
The effects to oestradiol on the rat uterus.
J. Endocrinol. 7, 12.

Cole, H.H. and G.H. Hart (1930):
Potency of blood of mares in progressive stages of pregnancy in effecting sexual maturity of immature rat.
Amer. J. Physiol. 93, 57.

Cole, H.H. and H. Goss (1943):
Source of equine gonadotrophine.
In: Essays in biology in honor of Evans, H.M. Univ. of California Press, 1943.

Csapo, A. (1959a):
Zur Molekular - Physiologie und Regulation des Uterus.
In: Wehenphysiologie und -pathologie.
Bibl. gynaec. 20, 27, Karger, Basel- New York.

Csapo, A. (1959b):
Function and regulation of the myometrium.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 75, 790.

Csapo, A. (1961):
Progesterone and the defence mechanism of pregnancy.
CIBA Found. study group 9 (J. & A. Churchill Ltd., London, Paris, New York).

Csapo, A. (1961):
The in vivo and in vitro effects of estrogen and progesteron on the myometrium. Mechanism of action steroid hormones.
Pergamon-Press, Oxford, London, New York, Paris 1961.

Dale, H. (1960):
On some physiological actions of ergot.
J. of Physiol. 34, 163.

Dale, H. (1935):
Reizübertragung durch chemische Mittel im peripheren Nervensystem. Berlin.

Dale, H. (1953):
Adventures in physilogy with excursions into autopharmacology.
Pergamon-Press, London.

Daniel, E.E. (1960):
Effect of the placenta on the electrical activity of the cat uterus in vivo and in vitro.
Amer. J. Obstetr. Gynec. 80, 229.

Diczfalusy, E., B. Högberg and A. West, ani (1950):
Use of ventral prostate in assay of human chorionic gonadotrophin.
Acta. endocr. (k'hvn) 5, 226.

Diczfalusy, E. and P. Troen (1961):
Endocrine functions of the human placenta. Vit. and Horm. 19, 230.

Dörner, G. und W. Hohlweg (1961):
Zur Frage der PSH- und ICSH-Aktivität von Stutenserumgonadotropin. Klin. Wschr. 39, 518.

Drescher, J. (1954): Die Isolierung der follicelstimulierenden Verbindung aus dem Choriongonadotrophin. Acta endocr., (k'hvn) 15, 325.

Evans, H.M., M.E. Simpson, J. Tolksdorf and H. Jensen (1939): Biological studies of the gonadotropic principles in sheep pituitary substance. Endocrinology 25, 529.

Fellner, O.O. (1913):
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Gewebsextrakten aus Placenta und den weiblichen Sexualorganen auf das Genitale. Arch. Gyn. 100, 641.

Fels, E. (1926):
Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute Gravider und Nichtgravider. Klin. Wschr. 5, 2349.

Fels, E. (1927):
Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute Gravider und Nichtgravider. Klin. Wschr. 6, 1806.

Flaschenträger, B. und E. Lehnartz (1957):
Physiologische Chemie. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

Fevold, H.L. (1939):
Extraction and standardization of pituitary follicle-stimulating and luteinizing hormones, Endocrinology 24, 435.

Frank, R. T. (1927):
Untersuchungen über das Ovarialhormon im Blute Gravider und Nichtgravider. Klin.Wschr. 6, 1288.

Friedman, M.H. and M.E. Lapham (1931):
A simple, rapid procedure for the laboratory diagnosis of early pregnancies. Amer. J. Obstetr. 21, 405.

Gastineau, C.F., A. Albert and L.M. Randell (1949):
The renal clearance of chorionic gonadotropic hormone in pregnancy, in neiplasm of the testes and in hydatiform mole. J. Clin. Endocr. Springfield 9, 615.

Got, R. et R. Bourrillon (1960a):
Nouvelles données physiques sur la gonadotrophine choriale humaine. Biochim. biophys. Acta. (Amst) 39, 241.

Got, R. et R. Bourrillon (1960b):
Nouvelles méthode de la gonadotrophine choriale humaine. Biochim. biophys. Acta. (Amst) 42, 505.

Got, R. et R. Bourrillon (1960c): Critéres de pureté de la gonadotrophine choriale humaine. Bull. Soc. Chim. Biol. (Paris) 42, 31.

Greep, R.O., H.B. van Dyke and B.F. Chow (1940):
The effects of pituitary gonadotrophins on the testicles of hypophysectomized immature rats. Anat. Rec. 78, 88.

Greep, R.O., H.B. van Dyke and B.F. Chow (1941):
Use of anterior lobe of prostate gland in the assay of metakentrin. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 46, 644.

Greep, R.O., H.B. van Dyke and B.F. Chow (1942):
Gonadotropnins of the swine pituitary. I. Various biological effects of purified thylakentrin (FSH) and pure metakentrin (ICSH). Endocrinology 30, 635.

Gurchot, C., E.T. Krebs, jr. and E.T. Krebs (1947):
Growth of human trophoblast in eye of rabbit its relationship to the origin of cancer. Surg. Gynecol. Obstet. 84, 301.

Gurin, S., C. Bachmann and D.W. Wilson (1939):
Gonadotrophic hormone of urin of pregnancy; simple method of extraction and purifucation. J. biol. Chem. 128, 555.

Gurin, S., C. Bachmann and D.W. Wilson (1940):
Gonadotrophic hormone of urine of pregnancy; chemical studies of preparations having hogh biological activity. J. biol. Chem. 133, 467.

Halban, J. (1905):
Die innere Secretion von Ovarium und Placenta und ihre Bedeutung für die Function der Milchdrüse.
Arch. f. Gynaek. 75, 353.

Halban, J. (1921):
Innersekretorische Fragen in der Gynäkologie.
Münch. med. Wochenschr. 68, 1314.

Hasenbein, G. (1951):
Beobachtungen über die Wirkung der gonadotropen Hormone auf die Spermiogenese des Regenwurmes.
Ztbl. Gynäk. 13, 38.

Haskins, A.L. and A.J. Sherman (1952):
Quantitative assay of serum chorionic gonadotrophin in pregnancy, using the modified male frog technique.
J. Clin. Endocr., Springfield 12, 385.

Hermann, E. (1915):
Über eine wirksame Substanz im Eierstock und in der Placenta. Monatsschr. Gebh. u. Gynäk. 41, 1.

Hinglais, H. et M. Hinglais (1949):
Courte statistique du prolan B sérique pendant la grossesse (unité ovaire-Lapine). Applications pratiques. Compt. Rend. Soc. Biol., Paris 143, 55.

Hirose, T. (1919):
Experimentelle histologische Studie zur Genese des Corpus luteum. Mitt. a.d.med. Fak. d.k. Univ. in Tokio 23, 63.

Hobson, B.M. (1958):
Further observations on the excretion of chorionic gonadotrophin by women with hydatiform mole. J. Obst. Gynaecol. Brit. Empire 65, 253.

Hobson, B.M. (1959):
The excretion of chorionic gonadotrophin by women chorioadenoma and chorioarcinoma.
J. Obstet. Gynaecol. Brit. Empire 66, 282.

Hochmann, A., R. Black, G. Goldhaber and F. Julman (1947):
Inactivation of chorionic gonadotrophin by X-rays.
J. Endocrinol. 5, 99.

Holtz, P., K. Stock und E. Westermann (1964):
Pharmakologie des Terahydropapaverolins und seine Entstehung aus Dopamin.
Arch. Exper. Path. u. Pharm. 248, 387.

Kammerhuber, F. (1932):
Über das biologische Verhalten des Uterusmuskels der weissen Maus. Ztbl. Gynäk. 56, 1531.

Katzman, P.A., M. Godfrid, C.K. Cain and E.A. Doisy (1943):
Preparation of chorionic gonadotrophin by chromatographic adsorption. J. Biol. Chem. 148, 501.

Kehrer, E. (1907):
Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. Gynäk. 81, 160.

Kehrer, E. (1910):
Experimentelle Untersuchungen über nervöse Reflexe von verschiedenen Organen und peripheren Nerven auf den Uterus.
Arch. Gynäk. 92, 169.

Kido, J. (1937):
Die menschliche Placenta als Produktionsstätte des sogenannten Hypophysenvorderlappenhormons.
Ztbl. Gynäk. 61, 1551.

Konsuloff, St. (1933/34):
Über die Hormone im Colostrum.
Endokrinol. Leipzig 13, 27.

Lauritzen, C. und W.D. Lehmann (1965):
Der Einfluß natürlicher und synthetischer Gestagene auf die Ausscheidung von Choriongonadotropin im Harn.
Endokrinologie 48, 170.

Labhart, A. (1957):
Klinik der inneren Sekretion.
Springer-Verlag 1957, 604.

Lauritzen, C. und W.D. Lehmann (1966):
Produktion und Stoffwechsel von Dehydroepiandosteron (DHE) bei Neugeborenen und bei der Mutter. Ztbl. Gynäk. 88, 1306.

Leach, R.B., J. Tokuyama and W.O. Moddock (1954):
Measurements of plasma chorionic gonadotrophin levels in men receiving this hormone; an application of the augmenting effect of plasma. J. Clin. Endocrinolog., Springfied 14, 887.

Légaulat-Démare, J., H. Clauser et M. Justisc (1958):
Nouvelle méthode de purification de l'hormone gonadotrope sérique de jument gravide.
Biochim. biophys. Acta (Amst) 29, 169.

Leuthardt, F. (1961):
Lehrbuch der physiologischen Chemie.
Berlin 1961, 727.

Li, C.H., H.M. Evans and D.H. Wonder (1940):
Electrophoretic homogenity of pregnant mare serum gonadotrophin. J. gen. Physiol. 23, 733.

Loraine, J.A. and J.H. Gaddum (1950):
The estimation of chorionic gonadotrophin in the urine of pregnant women. J. Endocr. 6, 319.

Loraine, J.A. and G.D. Matthew (1953):
The placental concentration of chorionic gonadotrophin in normal and abnormal pregnancy. J. Obstetr. 60, 641.

Lyon, R., M.E. Simpson and H.M. Evans (1953):
Qualitative changes in urinary gonadotrophin in human pregnancy during the period of rapid increase in hormone titer. Endocrinology, 53, 634.

Magnus, R. (1904):
Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 102, 123.

Morris, C.J.O.R. (1955):
Chemistry of gonadotrophins. Brit. med. Bull. 11, 101.

Murata, M. und K. Adachi (1928):
Über die künstliche Erzeugung des Cl durch Injektion der Placentarsubstanz aus frühen Schwangerschaftsmonaten. Z. Geburtsh. Gynäk. 92, 45.

Nachmansohn, D. (1960):
Molecular Biology. Academic Press, New York.

Noble, R.L., E.R. Plunkett and R.C.B. Graham (1954):
Direct hormone inactivation by extracts of lithospermum ruderale. J. Endocr. 10, 212.

Noble, R.L. and E.R. Plunkett (1955):
Biology of the gonadotrophins. Brit. med. Bull. 11, 98.

Odebla d, E. (1955):
Inactivation of human chorionic gonadotrophin with alpha particles. Acta endocr. 18, 291.

Parkes, A.S. (1952):
Marshall's Physiology of Reproduction. Longmans, Green and Co., London, New York, Toronto, Vol. II, 212.

Philipp, E. (1929):
Sexualhormone, Plazenta und Neugeborenes. Ztbl. Gyn. 53, 2386.

Philipp, E. (1930a): Hypophysenvorderlappen und Plazenta.
Ztbl. Gyn. 54, 450.

Philipp, E. (1930b): Die Bildungsstätte des Hypophysenvorderlappenhormons in der Gravidität. Ztbl. Gyn. 54, 1858.

Philipp, E. (1930c): Über den Zusammenhang von Histologie und innensekretorischer Wirkung des Hypophysenvorderlappens. Ztbl. Gyn. 54, 3076.

Philipp, E. (1932):
Die hormonale Wirkung der Plazenta. D. med. Wschr. 58, 217.

Philipp, E. und H. Huber (1936):
Die hormonale Rolle der Decidua. Ztbl. Gyn. 60. 2706.

Philipp, E. (1955a):
Die endokrine Funktion der Plazenta und ihre Bedeutung für die Klinik. Ztbl. Gyn. 77, 129.

Philipp, E. (1955b): Die hormonale Wirkung der Plazenta. D. med. Wschr. 80, 243.

Ponse, K. (1954):
Masculinisation paradoxale de rats par des extraits gonadotropes gravidiques en function des l'hypophyse et de la surrénale. Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 10, 1.

Richter, R.H.H. und M. Arbold (1963):
Der immunologische Schwangerschaftstest. Das. Med. Laboratorium 5, 81.

Rimington, C. and J.W. Bowlands (1941):
Serum gonadotrophin; preparation of stable concentrate from pregnant mares' serum. Biochim. J. 35, 736.

Rüsse, M. (1965):
Der Geburtsablauf beim Rind. Arch. f. exper. Vet. 19, 763.

Salvatierra, V. (1954):
Über den Gonadotropinstoffwechsel während der Schwangerschaft. Arch. Gynäk. 184, 617.

Schauder, W. (1912):
Untersuchungen über die Eihäute und Embryotrophe des Pferdes. Arch. Anat. Physiol. Jahrb. 1912, 259.

Schofield, B.M. (1954):
The influence of estrogen and progesterone on the isometric tension of the uterus in the intact rabbit. Endocrinology 55, 142.

Schröder, R. (1918):
Einige Bemerkungen zur Corpus luteum - Funktion. Ztbl. Gynäk. 42, 589.

Scott, P.P., M. Lloyd and M.A. Jakobs (1955):
Some interesting teatus in the reproductive cycle of the cat. Stud. on Fert. 7, Blackwell, Oxford.

Sealey, J.L. and C.W. Sondern (1940):
Comparative action of graed dose of international standard gonadotropic substance (chorionic gonadotrophin) in normal infantile male and female rats. Endocrinology 26, 813.

Semm, K. (1960):
Das Wehenproblem mit besonderer Berücksichtigung des Oxytocin-Oxytocinase-Haushalts. Beilageheft Zschr. Gynäk. 154, Enke Stuttgart.

Siegbert, G. und G. Stark (1954):
Intracelluläre Verteilung von Choriongonadotropin in der Placenta des Menschen. Klin. Wschr. 32, 732.

Siegmund, H. (1932):
Pubertas praecox als Folge chorionepitheliomatoser Wucherungen. Arch. Gynäk. 144, 498.

Simpson, M.E., C.H. Li and H.M. Evans (1942):
Biological properties of pituitary interstitial cellstimulating hormone (ICSH) - Endocrinology 30, 969.

Smith, R.A., A. Albert and L.M. Randall (1951):
Chorionic gonadotrophin in the blood and urine during early pregnancy. Amer. J. Obstetr. Gynec. 61, 514.

Sommer, F. (1932):
Experimentelle Untersuchungen zur Physiologie der Uterusmuskulatur der Kuh. Ztbl. Gynäk. 56, 1817.

Staemmler, H.J. (1964):
Die gestörte Regelung der Ovarialfunktion. Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

Stewart, H.L. jr. (1951):
Hormones secretion by human placenta grown in the eyes of rabbits. Amer. J. Obstetr. Gynec. 61, 990.

Straub, F.B. (1963):
Biochemie. Leipzig.

Vollmar, J. und P. Stoll (1952):
Über die Haltbarkeit von Schwangerschaftshormon in Blut- und Plasmakonserven. Geburtsh. und Frauenheilk. 12, 616.

Voss, A.E. (1954):
Bildung, Schicksal und Ausscheidung der Hypophysenvorderlappenhormone. Ztschr. Vitamin-Hormon-Ferm. forsch. Wien 6, 297.

Voss, A.E. (1960):
Die Hormone des Hypophysenvorderlappens.
In: Fermente, Hormone, Vitamine, Bd. II Usg. von Ammon, R. Dirscherl, W. Thieme, Stuttgart 1960.

Weidmann, S. (1955):
The effect of the cardiac membrane potential on the rapid availability of the sodium-carrying system. J. Physiol. London 127, 213.

Weidmann, S. (1956):
Electrophysiologie der Herzmuskelfaser, Huber, Bern-Stuttgart.

Wislocki, G.B., E.W. Dempsey and D.W. Fawcett (1948):
Some functional activities of the placental trophoblast. In: The normal and pathological physiology of pregnancy. Balitmore: William & Wilkins Company, 1948, 2.

Witschi, E. (1940):
The quantitative determination of follicle stimulating and luteinizing hormones in mammalian pituaries and a discussion of the gonadotropic quotient. F/L. Endocrinology 27, 437.

Whitten, W.K. (1948):
Inactivation of gonadotrophins. II Inactivation of pituitary and chorionic gonadotrophins by influenza virus and receptor-destroying enzyme. Austr. J. Sci. Res. B. 1, 388.

Whitten, W.K. (1950):
Inactivation of gonadotrophins.
Austr. J. Sci. Res. Ser. B. 3, 346.

Zietschmann, O. (1922):
Über die Funktion des weiblichen Genitale bei Säugetieren und Mensch. Arch. Gynäk. 115, 201.

Zondek, B. und S. Aschheim (1927):
Das Hormon des HVL. Klin. Wschr. 6, 248.

Zondek, B. (1930):
Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier, Klin. Wschr. 9, 2285.

Zondek, B. (1931a):
Hypophysenvorderlappen, HVH und Placenta. Vergleich quantitativer Untersuchungen bei Mensch und Tier.
Ztbl. Gynäk. 1931, 1.

Zondek, B. (1931b):
Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens.
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg.

Zondek, B., H. Scheibler und W. Krabbe (1933):
Zur Reindarstellung des gonadotropen Hormons (Prolan).
Biochem. Ztschr. 258, 102.

Am Ende dieser Arbeit möchte ich meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Baier, für die Überlassung des Themas herzlich danken.

Herrn Univ. Doz. Dr. Rüsse bin ich für seinen Rat und seine unermüdliche Hilfsbereitschaft während meiner Arbeit besonders zu Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 16. April 1940 wurde ich als Sohn des Landwirtschaftsrates Dr. Franz Schenkel und seiner Frau Elise Schenkel, geborene Kammerer, in Wolfstein geboren. Am 18. Januar 1943 ist mein Vater in Rußland gefallen.

Vom Herbst 1947 an besuchte ich die Volksschule in Wolfstein, tratt dann in das Staatl. Mathem.-Naturw. Gymnasium in Kaiserslautern ein und beendete dort meine Schulzeit im März 1962 mit dem Abitur.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Tierheilkunde an der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Dort legte ich nach neunsemestrigem Studium im Februar 1967 mein Tierärztliches Examen ab. Im April des gleichen Jahres begann ich meine Praktikantenzeit bei Herrn Dr. Mussel in Landstuhl.